

Полученные результаты исследования свидетельствуют, что на 30-е сутки воздействия на крыс высокожировым рационом при формировании стеатоза и отсутствии деструктивно-некротической трансформации ткани изменения в уровне ploидности клеток печени не выявляются. Процессы регенерации на данном этапе структурной реорганизации печени не затрагивают клеточные пролиферативные механизмы, а осуществляются другими путями, например гипертрофией клеток. На 90-е сутки эксперимента при развитии стеатогепатита восстановление и сохранение структурно-функциональной целостности печени происходит за счет повышения числа высокоploидных клеток. К 180-м суткам эксперимента при высокой степени повреждения органа, развитии фиброза механизмы регенерации печени регулируются через увеличение пролиферации менее зрелых форм гепатоцитов. Это подтверждается увеличением количества диплоидных клеток, а также возросшим числом двудерных гепатоцитов.

Таким образом, характер ploидности гепатоцитов печени крыс в условиях высокожировой нагрузки зависит от длительности воздействия алиментарным фактором и степени структурных нарушений органа. Полученные результаты расширяют знания о механизмах клеточной регенерации и структурной реорганизации печени, что может быть использовано для разработки профилактических и лечебных технологий заболеваний гепатобилиарной системы.

N.V. Bivalkevich, Yu.K. Karaman

HEPATOCTE PLOIDY OF THE RATS UNDER THE HIGH FAT DIET

Vladivostok Affiliation of Far Eastern Research Centre for Physiology and Respiratory Pathology of SB RAMS – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok

The research studies the ploidy of rats' hepatocytes under the high fat diet condition. It was shown that cellular mechanisms of regeneration on the way of hepatocytes polyploidy were performed only under the high degree of the organ damage (steatohepatitis), while there were no changes of the liver cells ploidy level under the condition of steatosis and absence of the destructive necrotic transformation of tissues.

Key words: liver, polyploidy, high fat diet.

Адрес для переписки: e-mail: lbmi@list.ru

© Коллектив авторов, 2011.

УДК 612.397.23:616.153.455–008.61:616–005.8

О.В. Груздева¹, Е.И. Паличева^{1,2}, О.Л. Барбараш^{1,2}, Ю.А. Дылева¹, А.А. Кузьмина¹, Е.А. Шурыгина¹, Е.В. Сионина¹, Е.Г. Учасова¹

ВЗАИМОСВЯЗЬ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И МАРКЕРОВ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

¹НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово;

²Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бродский В.Я. Клеточная полиплоидия. Проллиферация и дифференцировка / В.Я. Бродский, И.В. Урываева. М.: Наука, 1981. 259 с.
2. Использование диетотерапии, разработанной на основе комплексной оценки пищевого статуса, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением / М.Н. Дмитриевская, А.В. Погожева, А.В. Васильев и др. // Вопр. питания. 2007. № 3. С. 24–28.
3. Кухарчук А.Л. Регенеративная медицина: направления, достижения, проблемы и перспективы развития. Стволовые пространства / А.Л. Кухарчук, В.В. Радченко, В.М. Сирман // Укр. мед. часопис. 2004. № 3. С. 99–107.
4. Пат. 2394281 Ru. Способ моделирования неалкогольного стеатогепатита / Ю.К. Караман, Т.П. Новгородцева, Н.В. Бивалькевич, Е.Г. Лобанова; опубли. 10.07.2010.
5. Сакута Г.А. Клеточные механизмы регенерации цирротически измененной печени крыс / Г.А. Сакута, Б.Н. Кудрявцев // Цитология. 2005. № 5. С. 379–387.
6. Тутельян В.А. Гигиена питания: современные проблемы / В.А. Тутельян // Здравоохр. Рос. Федерации. 2008. № 1. С. 9–11.
7. Урываева И.В. Репликативный потенциал гепатоцитов и стволовые клетки печени / И.В. Урываева // Изв. Рос. АН. Серия биол. 2001. № 6. С. 728–737.
8. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos Study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti et al. // Hepatology. 2007. Vol. 46, № 5. P. 1387–1391.

Цель работы – оценка динамики маркеров инсулинорезистентности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с наличием и отсутствием сахарного диабета 2 типа в острый и ранний восстановительные периоды заболевания. Установлено, что течение инфаркта миокарда у пациентов, в анамнезе которых не выявлен сахарный диабет 2 типа, сопровождается развитием инсулинорезистентности, характеризующейся постпрандиальной гипергликемией и гиперинсулинемией, а также повышением уровня свободных жирных кислот. Сохраняющийся высокий уровень свободных жирных кислот у больных с инфарктом миокарда в период стабилизации состояния может являться обоснованием для их использования в качестве маркеров инсулинорезистентности и риска развития сахарного диабета 2 типа, а также вторичной профилактики метаболических осложнений при инфаркте миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, инсулинорезистентность, гипергликемия, гиперинсулинемия.

Ишемическая болезнь сердца и, прежде всего, инфаркт миокарда (ИМ) выступают в качестве ведущего фактора смертности и инвалидизации населения развитых стран [5]. Многочисленные клинические наблюдения указывают на наличие у пациентов с инфарктом миокарда гипергликемии, являющейся предиктором выживаемости и повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений [7]. Предполагается, что гипергликемия обусловлена развитием инсулинорезистентности, механизмы возникновения которой в последние годы активно изучаются. Согласно современным представлениям инсулинорезистентность является характерной особенностью сахарного диабета типа 2 (СД 2 типа) и рассматривается как важное звено патогенеза заболевания [3]. В общей и диабетической популяции инсулинорезистентность (ИР) связана с кардиоваскулярными факторами риска, включающими гипергликемию, дислиппротеинемию, артериальную гипертензию, ожирение, тромбоз и курение [4]. К настоящему времени в литературе опубликованы результаты целого ряда исследований, в которых выявлена связь ИР с признаками атеросклероза, ассоциация между ИР и кардиоваскулярным риском как у женщин, так и мужчин [1]. Одним из ключевых патогенетических звеньев развития ИР является нарушение метаболизма свободных жирных кислот (СЖК) и повышение их концентрации в крови, что влияет на интенсивность утилизации глюкозы. Повышенный уровень СЖК считают более ранним маркером ИР, который появляется задолго до нарушения толерантности к глюкозе и развития СД 2 типа [2].

Известно, что СЖК играют важную роль в обеспечении кардиомиоцитов энергией. В физиологических условиях окисление ЖК обеспечивает сердцу до 70 % АТФ, остальные энергопотребности удовлетворяются за счет окисления глюкозы. Интенсивность поступления свободных жирных кислот в клетки миокарда определяется, прежде всего, их концентрацией в плазме. При ишемии основным метаболическим путем, обеспечивающим кардиомиоциты энергией, служит анаэробный гликолиз, поскольку окисление свободных жирных кислот сопряжено с более высоким потреблением кислорода [3]. Предполагается,

что данный феномен приводит к уменьшению утилизации СЖК и накоплению их в кровотоке [3]. Кроме того, в условиях гипоксии нарушается работа митохондриальных ферментов тканевого дыхания, что потенцирует образование активных форм кислорода, приводит к окислительной модификации липопротеинов, индуцирует воспалительный процесс в эндотелии сосудов, способствует образованию атеросклеротических бляшек и прогрессированию ишемии [3]. В отсутствие ранней реперфузии обратимые в начале нарушения метаболизма неизбежно приобретают необратимый характер и приводят к гибели клетки [3].

Таким образом, анализ данных литературы позволяет сделать предположение о том, что СЖК вовлекаются в формирование ИР. Выявление маркеров ИР при развитии ИМ может иметь важное значение для формирования терапевтической тактики с позиции стратификации риска развития осложнений у данной категории пациентов.

Целью работы явилась оценка динамики маркеров инсулинорезистентности у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST с наличием и отсутствием СД 2 типа в острый и ранний восстановительные периоды заболевания.

Проведено нерандомизированное сравнительное контролируемое исследование в трех группах пациентов. Первую группу (основную) составили 95 больных с ИМ (61 мужчина и 34 женщины) в возрасте $60,6 \pm 1,2$ лет. Вторая группа (сравнения) включала 60 пациентов с ИМ и СД 2 типа (25 мужчин и 45 женщин) в возрасте $66,1 \pm 2,2$ лет. Контрольную группу составили 30 человек (15 мужчин и 15 женщин) в возрасте $58 \pm 2,2$ лет, без заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Диагноз острого ИМ устанавливался согласно рекомендациям ВНОК (2007) на основании клинических, электрокардиографических (ЭКГ), эхокардиографических и биохимических характеристик этого заболевания. Длительность анамнеза СД 2 типа составила в среднем 4,5 года. В 1-е и 12-е сутки после развития ИМ определяли содержание СЖК, глюкозы, С-пептида, инсулина в сыворотке крови с использованием стандартных тест-систем. На 12-е сутки от момента развития ИМ у всех пациентов был также определен постпран-

диальный уровень гликемии, содержание инсулина и С-пептида через 2 часа после стандартного углеводного завтрака. Оценка уровня ИР проводилась с помощью структурной математической модели на основе определения инсулина и глюкозы плазмы натощак, с вычислением индекса QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) [6]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни для независимых выборок и Вилкоксона для зависимых данных. Результаты представлены в виде среднего $\pm$ стандартного отклонения ($M \pm \delta$). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у пациентов с ИМ, не имеющих СД 2 типа, на 1-е сутки содержание глюкозы в крови увеличивается в 1,5 раза относительно показателей лиц контрольной группы и сохраняется на повышенном уровне и на 12-е сутки заболевания (табл.1). На фоне СД 2 типа развитие ИМ сопровождается еще более выраженным повышением уровня глюкозы: в среднем в 2 раза в течение всего периода наблюдения. Оценка постпрандиального уровня глюкозы на 12-е сутки вы-

явила, что у пациентов с ИМ и СД 2 типа содержание глюкозы увеличивается в 2,6 раза, а у больных без СД 2 типа в 1,5 раза относительно контрольных значений (табл.2), что свидетельствует о нарушении толерантности к глюкозе при инфаркте миокарда. В отличие от содержания глюкозы, уровень инсулина и С-пептида в сыворотке крови натощак у пациентов обеих групп на 1-е и 12-е сутки развития ИМ имел тенденцию к увеличению, но достоверно не отличался от контрольных значений (табл.1). Однако более значимым было изменение постпрандиального уровня данных показателей на 12-е сутки развития ИМ (табл.2). Так, постпрандиальный уровень инсулина как у больных с ИМ и СД 2 типа, так и у пациентов с ИМ, не имеющих СД 2 типа, увеличивался практически одинаково относительно показателей контрольной группы. Содержание С-пептида увеличивалось в 2,4 раза у больных с СД 2 типа и в 1,5 раза – у больных без СД 2 типа. По данным литературы, постпрандиальный уровень инсулина и С-пептида имеет более высокую чувствительность, чем базальный (натощак) уровень указанных аналитов и может применяться для идентификации инсулинорезистентности в тех случаях, когда нет явных признаков инсулинорезистентности натощак [5].

Таблица 1

Базальный (натощак) уровень маркеров инсулинорезистентности на 1-е и 12-е сутки развития ИМ

Параметры	Контрольная группа (n=30)	1 группа (n=95)		2 группа (n=60)	
		ОИМ		ОИМ + СД 2	
		1 сутки	12 суток	1 сутки	12 суток
Глюкоза, ммоль/л	5,19 $\pm$ 0,55	7,99 $\pm$ 0,41* #	8,03 $\pm$ 0,37 #	9,88 $\pm$ 0,90*	9,99 $\pm$ 0,93
Инсулин, мМЕ/мл	12,56 $\pm$ 0,60	14,93 $\pm$ 0,98	15,76 $\pm$ 1,30	14,77 $\pm$ 2,89	15,20 $\pm$ 1,99
С-пептид, нг/мл	1,19 $\pm$ 0,01	1,48 $\pm$ 0,22	1,23 $\pm$ 0,12	1,32 $\pm$ 0,21	1,67 $\pm$ 0,18
СЖК, мкмоль/л	0,20 $\pm$ 0,01	1,41 $\pm$ 0,08* #	0,61 $\pm$ 0,04** #	2,20 $\pm$ 0,18*	0,93 $\pm$ 0,10**

Примечание: достоверные различия показателей: * – с группой контроля; ** – различия на 12 суток; # – между 1 и 2 группами.

Таблица 2

Постпрандиальный уровень маркеров инсулинорезистентности на 12-е сутки после развития ИМ

Параметры	Контрольная группа (n=30)	1 группа (n=95)	2 группа (n=60)
Глюкоза, ммоль/л	4,40 $\pm$ 0,02	6,51 $\pm$ 0,48* #	11,23 $\pm$ 0,81* &
Инсулин, мМЕ/мл	28,12 $\pm$ 1,20	35,90 $\pm$ 5,36* &	37,21 $\pm$ 10,78* &
С-пептид, нг/мл	1,78 $\pm$ 0,01	2,59 $\pm$ 0,56* & #	4,23 $\pm$ 0,68* &

Примечание: достоверные различия показателей: * – с группой контроля; & – натощак и постпрандиального уровня маркеров; # – между 1 и 2 группами.

Несмотря на то, что у больных с ИМ без СД 2 типа изменения показателей углеводного обмена были менее выражены, чем у больных с ИМ и СД 2 типа, интегральный индекс инсулинорезистентности QUICKI у пациентов обеих групп достоверно отличался от контрольных значений. В контрольной группе значения индекса QUICKI составили 0,38 $\pm$ 0,01 и соответствовали нормальной тканевой чувствительности к инсулину. В группе пациентов с ИМ без СД 2 типа значения индекса QUICKI 0,316 $\pm$ 0,005 и 0,319 $\pm$ 0,005 в 1-е и 12-е сутки соот-

ветственно, что оцениваются как значения между умеренной и выраженной степенью ИР. При инфаркте миокарда, протекающем на фоне сахарного диабета 2 типа, значения индекса QUICKI 0,296 $\pm$ 0,009 и 0,300 $\pm$ 0,005, согласно данным А. Katz et al. (2000), соответствуют наличию выраженной степени тканевой ИР [6].

Анализ изменений содержания свободных жирных кислот у пациентов с ИМ выявил значимые различия с группой здоровых лиц как в 1-е, так и на 12-е сутки заболевания (табл.1). Так, в 1-е сутки

содержание свободных жирных кислот у пациентов с ИМ без диабета и в сочетании с ним превышало показатели лиц контрольной группы в 7 и 11 раз соответственно. К 12 суткам наблюдения их уровень снижался, но оставался в 3,0 и в 4,7 раза выше контрольных значений. При этом в группе пациентов с ИМ и СД 2 типа различия носили наиболее выраженный характер. Полученные результаты свидетельствуют о наличии метаболических нарушений в клетках миокарда, развивающихся при ишемии, а уровень свободных жирных кислот можно рассценивать как прогностический показатель, отражающий интенсивность этих нарушений.

Свободные жирные кислоты традиционно рассматривают как основной метаболический ресурс для миокарда [2,5]. Установлено, что при ишемии миокарда накопление СЖК в крови обусловлено сдвигом утилизации энергетических субстратов в сторону анаэробного гликолиза, продуктом которого является лактат [5]. Одним из отрицательных эффектов формирующегося лактоацидоза является ингибирование рецепции инсулина, сопровождающееся снижением утилизации энергетических субстратов в миокарде, и накопление СЖК в крови, что усугубляет развитие ИР. По-видимому, при ИМ повышение в крови уровня СЖК служит отражением не только ишемии миокарда, но и нарушения чувствительности периферических тканей к инсулину, возникающего в результате циркуляции избытка СЖК. В пользу такого предположения свидетельствует наличие прямой корреляционной зависимости между постпрандиальным уровнем инсулина и СЖК ($R=0,47$ $p=0,02$) и отрицательной зависимости между значением индекса QUICKI и концентрацией СЖК ($R=-0,229$ $p=0,006$).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что течение ИМ сопровождается развитием инсулинорезистентности, характеризующейся постпрандиальной гликемией и инсулинемией, а также наличием повышенного уровня свободных жирных кислот. По-видимому, у пациентов с ИМ высокий уровень СЖК отражает не только степень ишемии миокарда, но и участвует в формировании гипергликемии и ИР с привлечением симпатoadренальной системы, гиперактивация которой на фоне болевого синдрома сопровождается

повышенным липолизом и высвобождением в кровоток избыточного количества СЖК. Определение метаболических маркеров ИР может представлять большой прогностический потенциал для стратификации риска как острых, так и повторных коронарных событий и выбора тактики дальнейшего лечения. Высокий уровень СЖК при ИМ, сохраняющийся в период стабилизации состояния больных, является теоретическим обоснованием для использования маркеров ИР в качестве одного из критериев риска развития осложнений и решения проблемы повышения эффективности вторичной профилактики метаболических осложнений при ИМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes / A.R. Folsom, M. Szklo, J. Stevens et al. // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. P. 935–942.
2. Delarue J. Free fatty acids and insulin resistance / J. Delarue, C. Magnan // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2007. Vol.10, №2. P. 142–148.
3. Harmancey R. Adaptation and maladaptation of the heart in obesity / R. Harmancey, C.R. Wilson, H. Taegtmeier // *Hypertension*. 2008. Vol. 52. P. 181–187.
4. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during prediabetic state / S.M. Haffner, L. Mykkanen, A. Festa et al. // *Circulation*. 2000. Vol.101. P. 975–980.
5. Intracellular partition of plasma glucose disposal in hypertensive and normotensive subjects with type 2 diabetes mellitus / E. Bonora, G. Targher, M. Alberiche et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol.86. P. 2073–2079.
6. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: a simple, accurate methods for assessing insulin sensitivity in humans / A. Katz, S.S. Nambi, K. Mather et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol.85. P. 2402–2410.
7. On behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era / M. Ishihara, S. Kojima, T. Sakamoto et al. // *Am. Heart J.* 2005. Vol.150. P. 814–820.

O.V. Gruzdeva¹, E.I. Palicheva^{1,2}, O.L. Barbarash^{1,2}, Y.A. Dyleva¹, A.A. Kuzmina¹,
E.A. Shurigina¹, E.V. Sionina¹, E.G. Uchasova¹

RELATIONSHIP OF FREE FATTY ACIDS AND INSULIN RESISTANCE MARKER IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

¹URAMN department of Russian Academy of Medical Sciences research institute for complex problems of cardiovascular diseases of Siberian department of Russian Academy of Medical Sciences (CO PAMH), Kemerovo;

²Kemerovo State Medical Academy

Objective – estimation of dynamics of insulin resistance markers in patients with acute myocardial infarction with ST segment upgrade with and without of type 2 diabetes mellitus in acute and early recovery period of the disease. It is estimated that the course of myocardial infarction in patients without type 2 diabetes mellitus is associated with insulin resistance characterized by postprandial hyper glycemia and hyper insulinemia as well as increased levels of free fatty acids. The high levels of free fatty acids in patients with myocardial infarction during stabilization status can be the basis for their use as markers of insulin resistance and risk of type 2 diabetes mellitus as well as secondary prevention of metabolic complications of myocardial infarction.

Key words: myocardial infarction, insulin resistance, hyper glycemia, hyper insulinemia.

Адрес для переписки: e-mail: guzov@cardio.kem.ru

© Коллектив авторов, 2011.

УДК 618.1-055.25-084:614.2

В.В. Долгих, Е.Е. Храмова, О.В. Кравцова, Е.Е. Макеева, Л.Н. Пигарева, А.В. Погодина
**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ
 ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ У ДЕВУШЕК С ОЖИРЕНИЕМ И НАРУШЕНИЯМИ
 МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА**

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, г. Иркутск.

В статье описаны клиничко-лабораторные нарушения у девушек-подростков с ожирением. Положительные клиничко-лабораторные результаты получены при комбинированной терапии, включающей рациональное питание, дозированные физические нагрузки и прием метформина.

Ключевые слова: девушки-подростки, ожирение, нарушения менструальной функции, инсулинорезистентность, метформин.

Ожирение у подростков является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. Практически во всех регионах мира количество детей и подростков с избыточным весом удваивается каждые три десятилетия. По данным российского эпидемиологического исследования (2007) избыток массы тела зарегистрирован у 11,8–15 %, в том числе ожирение у 5,5–8,5 % детей [3]. Увеличение числа подростков, страдающих ожирением, связано с особенностями образа их жизни – гиподинамией и нерациональным питанием, и лишь в единичных случаях с генетическими и гормональными нарушениями. Питание современных подростков не всегда соответствует их энергзатратам, а время, проводимое в школе за партой и дома перед телевизором и компьютером, чаще занимает практически весь день. Полнота у подростков не только вызывает формирование психологических проблем, снижает их популярность среди сверстников, но и представляет угрозу их здоровью [1].

Наиболее распространенными осложнениями ожирения в этом возрасте являются дислипидемии, инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена, артериальная гипертензия, жировой гепатоз, липоматоз поджелудочной железы, нарушения полового созревания и становления менструальной функции [2, 4].

Цель исследования: выявить клиничко-метаболические особенности и их динамику под влиянием проводимой терапии у девушек с избыточной массой тела и нарушениями менструального цикла.

На базе отделения подростковой гинекологии клиники НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН были обследованы 183 пациентки 15–17 лет. У всех больных изучались данные анамнеза, проводилась оценка физического и полового развития. Лабораторное обследование включало: стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе, исследование уровня глюкозы натощак, липидного спектра крови (общий холестерин (ОХ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)), инсулин крови с расчетом индекса НОМА, определение гормонального профиля (лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), пролактин (ПРЛ), тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин свободный (Т4св.), кортизол) на 5–7-й день менструального цикла методами иммуноферментного анализа. Девушек консультировали педиатр, эндокринолог, невролог, окулист, отоларинголог. Всем пациенткам проведены УЗИ брюшной полости, щитовидной железы, гениталий.

В зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ) (ВОЗ, 1997) нами были сформированы 2 группы: 1-я – 43 девушки с избыточным весом (ИМТ $27,8 \pm 1,9$ кг/м²), 2-я группа – 140 девушек с ожирением (ИМТ $33,7 \pm 2,9$ кг/м²). Пациентки обеих групп наблюдения были сопоставимы по возрасту, социальному статусу. Критериями исключения из исследования были: сахарный диабет, гипотиреоз, использование комбинированных оральных контрацептивов.