

УДК 618.177-089.888.11+618.3-06:616.441+618.19-006.555

О.О. Кирильчук¹, О.О. Карлова¹, К.Ю. Іваськіва^{1,2}, В.Л. Орленко²

Сучасні уявлення про роль гормональних змін та екстрагенітальних захворювань у жінок з безпліддям та у вагітних із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (огляд літератури)

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ²ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2025. 5(180): 61-67. doi: 10.15574/HW.2025.5(180).6167

For citation: Kyrylchuk OO, Karlova OO, Ivaskiva KI, Orlenko VL. (2025). Contemporary perspectives on the role of hormonal changes and extragenital diseases in women with infertility and in pregnant women using assisted reproductive technologies: a literature review. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(180): 61-67. doi: 10.15574/HW.2025.5(180).6167

Жіноче безпліддя залишається однією з провідних проблем сучасної репродуктивної медицини та має мультифакторний характер. Останнім часом зростає інтерес до ролі гормональних порушень і супутньої екстрагенітальної патології у формуванні репродуктивних розладів та визначенні ефективності допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Мета – аналіз сучасних наукових даних щодо впливу гормональних змін і екстрагенітальних захворювань, зокрема патології щитоподібної та молочної залози, на жіночу фертильність, перебіг вагітності та результати програм ДРТ.

Проведено систематичний аналіз вітчизняних і зарубіжних публікацій, присвячених проблемі безпліддя, ендокринним порушенням, аутоімунним захворюванням, гормонозалежній патології молочної залози та їхньому взаємозв'язку з природною фертильністю і ДРТ. Показано, що дисфункція щитоподібної залози, включно з субклінічними формами та аутоімунними ураженнями, асоціюється з порушенням овуляції, зниженням оваріального резерву, погіршенням якості ооцитів і підвищенням ризиком несприятливих акушерських і перинатальних наслідків. Встановлено, що гормонозалежні доброякісні захворювання молочної залози, зокрема фіброаденома, часто поєднуються з безпліддям та можуть відображати системні гормональні дисбаланси. Попри відсутність переконливих доказів прямого причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням ДРТ та розвитком злоякісних новоутворень молочної залози, наявні суперечливі дані підкреслюють необхідність індивідуалізованого підходу до обстеження та ведення пацієнток.

Отримані результати свідчать про доцільність комплексної міждисциплінарної оцінки жінок із безпліддям з урахуванням екстрагенітальної патології з метою підвищення ефективності лікування та оптимізації репродуктивних і перинатальних результатів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: жіноче безпліддя, гормональні порушення, екстрагенітальна патологія, щитоподібна залоза, молочна залоза, фіброаденома, допоміжні репродуктивні технології.

Contemporary perspectives on the role of hormonal changes and extragenital diseases in women with infertility and in pregnant women using assisted reproductive technologies: a literature review

O.O. Kyrylchuk¹, O.O. Karlova¹, K.I. Ivaskiva^{1,2}, V.L. Orlenko²¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv²SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Female infertility remains a significant problem in modern reproductive medicine and is increasingly recognized as a multifactorial condition. Growing evidence indicates that hormonal disturbances and concomitant extragenital diseases play an important role in impaired fertility and influence the outcomes of assisted reproductive technologies (ART).

Aim – to analyze current scientific data on the impact of hormonal alterations and extragenital pathology, particularly thyroid and breast disorders, on female fertility, pregnancy course, and ART effectiveness. A systematic analysis of domestic and international publications on infertility, endocrine disorders, autoimmune diseases, hormone-dependent mammary gland pathology, and their relationship with natural fertility and ART was conducted. Thyroid dysfunction, including subclinical forms and autoimmune thyroid disease, is associated with ovulatory disorders, reduced ovarian reserve, impaired oocyte quality, and an increased risk of adverse obstetric and perinatal outcomes. Controlled ovarian stimulation protocols used in ART may further disrupt thyroid homeostasis, highlighting the need for careful preconception screening and monitoring. Benign hormone-dependent breast diseases, especially fibroadenoma, are frequently observed in infertile women and may reflect underlying systemic hormonal imbalance. Although most available studies do not confirm a direct causal relationship between ART and breast cancer development, conflicting evidence persists, emphasizing the importance of individualized risk assessment. Overall, female infertility should be regarded not as an isolated reproductive disorder but as a manifestation of systemic hormonal and somatic dysregulation.

A comprehensive multidisciplinary approach, including early detection and management of extragenital diseases, may improve ART outcomes and optimize reproductive and perinatal results.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: female infertility; hormonal disorders; extragenital pathology; thyroid gland; breast diseases; fibroadenoma; assisted reproductive technologies.

Поширеність порушень фертильності у світі становить понад 10–18 % населення [42], а в окремих регіонах, зокрема у Східній та Центральній Європі, може досягати 30% [1]. Безпліддя може бути зумовлене факторами, що стосуються обох партнерів (20–30%), мати виключно жіноче (близько 50%) або чоловіче походження (20–30%) [12]. Відомо, що жіноча фертильність починає знижуватися вже після 30 років, з огляду на це відтермінування вагітності суттєво підвищує ризик розвитку безпліддя. Це зумовило визнання безпліддя однією з ключових проблем сучасної репродуктивної медицини [43].

За наявними оцінками, у 2020 році понад 8 мільйонів пар у світі скористалися допоміжними репродуктивними технологіями (ДРТ), що дало змогу досягти успішного зачаття. Таким чином, ДРТ стали ефективним інструментом подолання зниженої фертильності в жінок [49].

Жіноче безпліддя визначається як порушення репродуктивної функції, спричинене такими чинниками, як овуляторна дисфункція, зниження оваріального резерву, анатомічні, ендокринні, генетичні, функціональні або імунологічні аномалії репродуктивної системи, а також наявність хронічних захворювань. До додаткових факторів належать вплив навколишнього середовища та особливості способу життя, водночас етіологія частини випадків залишається нез'ясованою [19]. Приблизно у 85% безплідних пар вдається встановити чітку причину (овуляторні порушення, чоловічий фактор, патологія маткових труб), тоді як у решти випадків діагностується «незрозуміле безпліддя». Водночас безпліддя може виступати маркером наявності основного хронічного захворювання [40].

Психоемоційне навантаження, пов'язане з діагностикою та лікуванням безпліддя, є надзвичайно високим: поширеність стресу серед жінок досягає 80%. До предикторів стресу належать тривалість подружнього життя, тривалість та тип безпліддя, гінекологічні оперативні втручання в анамнезі, цикли індукції овуляції з вчасним статевим актом або внутрішньоматковою інсемінацією. Встановлено тісний зв'язок між рівнем стресу та типом безпліддя, причому жінки, члени сімей яких активно залучені до процесу лікування та мають нереалістичні очікування, відчувають утричі вищий рівень психоемоційного напруження [19]. Водночас психосоціальний стрес сприяє порушенню функції репродуктивної сис-

теми, тоді як розвиток або прогресування ендокринних захворювань негативно впливає на психічний стан пацієнток [31].

Міжнародний комітет із моніторингу ДРТ (ICMART) визначає «незрозуміле безпліддя» як безпліддя у пар із клінічно та лабораторно підтвердженою нормальною функцією яєчників, маткових труб, матки та шийки матки, адекватною частотою статевих актів, а також нормальною функцією яєчок, анатомією сечостатевої системи та еякуляцією у чоловіків [49]. Водночас низка субклінічних порушень репродуктивного процесу може залишатися недиагностованою та перешкоджати настанню вагітності. В огляді В. Hanson та співавт. (2017) висвітлено поширені супутні захворювання у жінок із безпліддям, зокрема зміни системної імунної відповіді, що обґрунтовує необхідність комплексного клінічного обстеження, ранньої діагностики та своєчасного лікування [19].

Дані, наведені J.J. Tarín та співавт. (2015), підтверджують, що розвиток безпліддя не є випадковим у популяції та може мати генетичні й клінічні зв'язки з іншими соматичними захворюваннями. Такий підхід відкриває нові можливості для клініцистів і репродуктологів у пошуку етіологічних чинників, розглядаючи безпліддя не як ізольовану патологію, а як складову системних порушень, зокрема гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі [40].

Отже, проблема впливу супутньої екстрагенітальної патології на фертильність жінок і ефективність програм ДРТ залишається надзвичайно актуальною. Доведено, що екстрагенітальні захворювання негативно впливають на процеси фолікулогенезу та якості оогенезу. Тому, поряд із вирішенням безпосередніх репродуктивних завдань, важливо враховувати системний вплив причин безпліддя, де ключовим показником результату виступає взаємозв'язок між жіночим безпліддям та супутньою соматичною патологією.

Метою огляду є аналіз сучасних наукових даних щодо впливу гормональних змін і екстрагенітальних захворювань, зокрема патології щитоподібної (ЩЗ) та молочної (МЗ) залоз, на жіночу фертильність, перебіг вагітності та результати програм ДРТ.

Безпліддя в жінок із супутніми екстрагенітальними захворюваннями в природному циклі та при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій. Жіноче безпліддя, окрім первинної оваріальної недостатності, може бути зумов-

лене гормональними порушеннями [31]. Значна кількість досліджень присвячена виявленню факторів ризику, що сприяють розвитку безпліддя та потенційно піддаються корекції. Одним із таких чинників є дисфункція ЩЗ [23].

Захворювання ЩЗ. У пацієток із безпліддям поширеність патології ЩЗ у 3,8 раза вища порівняно з фертильними жінками (48% проти 12,5% відповідно). У структурі причин безпліддя серед жінок з автоімунними захворюваннями ЩЗ провідне місце посідає зовнішній генітальний ендометріоз. У пацієток із маніфестним гіпотиреозом переважає ендокринний чинник безпліддя, зокрема синдром полікістозних яєчників, тоді як у жінок із компенсованим гіпотиреозом частіше діагностується зовнішній генітальний ендометріоз. У пацієток з еутиреодним зобом, а також у жінок без патології ЩЗ домінує трубно-перитонеальний чинник безпліддя [19].

На сучасному етапі тиреодна дисфункція розглядається як одна з провідних причин ендокринного безпліддя. Частка ендокринних порушень, що супроводжуються порушенням оогенезу та ановуляцією, становить 30–40% серед усіх причин безпліддя. Водночас недостатність функції ЩЗ виявляється приблизно у 15% випадків ендокринного безпліддя, а у структурі безпліддя тиреодного генезу переважає первинний гіпотиреоз. Попри доведену ефективність ДРТ при безплідді ендокринного походження, ці пацієнтки належать до групи високого ризику щодо втрати вагітності та розвитку вроджених вад плода, навіть за субклінічного перебігу захворювання [23,31].

Гіпотиреоз після тиреоедектомії, а також гіпертиреоз, індукований замісною гормональною терапією після оперативного втручання, асоціюються з підвищеним ризиком несприятливих перинатальних наслідків. У цьому контексті репродуктивне консультування та використання ДРТ є важливими складовими комплексного ведення пацієток із безпліддям [26,32].

Поширеність патології ЩЗ серед субфертильних жінок становить 5–7% при субклінічному гіпотиреозі, 2–4,5% – при маніфестному гіпотиреозі, 0,5–1% – при гіпертиреозі та 5–10% – при автоімунному тиреодиті (АІТ) [31].

За даними літератури, первинні репродуктивні результати (настання вагітності, частота викиднів, живонародження) не завжди демонструють чіткий негативний вплив АІТ або субклінічного гіпотиреозу. Водночас вторинні показники, зо-

крема оваріальний резерв та якість ооцитів, часто виявляються зниженими. Відомо, що протоколи контрольованої гіперстимуляції яєчників можуть погіршувати функцію ЩЗ у пацієток з АІТ незалежно від застосування левотироксину, що зумовлює ризик транзитрного підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у період імплантації. Це обґрунтовує доцільність досягнення рівня ТТГ <2,5 мМО/л перед початком програм ДРТ, особливо у жінок із позитивними антитиреоїдними антитілами [4,32].

Функціональний стан плаценти, а також ріст і розвиток плода значною мірою залежать від адекватного надходження материнських тиреоїдних гормонів. З огляду на це, захворювання ЩЗ у матері асоціюються з несприятливими перинатальними наслідками, що підкреслює важливість підтримання еутиреозу протягом усієї вагітності [4]. Гіпотеза про пряий негативний вплив антитиреоїдних антитіл ґрунтується на результатах досліджень, які продемонстрували наявність антитіл до ЩЗ у фолікулярній рідині безплідних жінок із АІТ після екстракорпорального запліднення, а також їхню кореляцію зі зниженням показників запліднення, якості ембріонів та частоти настання вагітності [47]. Подальші багатоцентрові дослідження підтвердили майже дворазове зниження шансів на досягнення вагітності після ДРТ у жінок із АІТ [11,45].

Оскільки всі компоненти, необхідні для синтезу тиреоїдних гормонів, присутні в ендометрії та трофобласті, припускають можливість їхнього локального утворення. За таких умов автоімунні захворювання ЩЗ можуть призводити до тканинного дефіциту гормонів, порушуючи процеси імплантації та плацентації ембріона [23].

Таким чином, встановлено тісний взаємозв'язок між функціональним станом ЩЗ і жіночою фертильністю. Дисфункція ЩЗ негативно впливає на акушерські та фетальні результати як при спонтанній вагітності, так і при вагітності, досягнутій за допомогою ДРТ. Питання оптимального референтного діапазону ТТГ при природному зачатті та в програмах ДРТ залишається предметом активних дискусій, що зумовлює необхідність ретельного моніторингу функції ЩЗ у пар, які планують вагітність [31].

Гормони ЩЗ відіграють ключову роль у регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі, впливаючи на секрецію лютеїнізуючого гормону, функцію гранульозних клітин, експресію рецепторів

ЛГ/ХГЛ та фолікулогенез [23,26]. Під час вагітності потреба в тиреоїдних гормонах зростає приблизно на 50%, що ускладнює адаптацію ЩЗ, особливо при використанні протоколів контрольованої стимуляції яєчників у програмах ДРТ [4,20].

Клінічні спостереження свідчать, що явний гіпотиреоз асоціюється зі зростанням частоти спонтанних викиднів, передчасних пологів, низької маси тіла новонароджених, дистресу плода та відшарування плаценти. Зв'язок цих ускладнень із субклінічним гіпотиреозом залишається менш визначеним; водночас слід враховувати, що анти-тиреоїдні препарати проникають через плаценту та потенційно можуть впливати на функцію ЩЗ плода [4].

Отже, попри очевидну асоціацію між дисфункцією ЩЗ та репродуктивними порушеннями, встановлення чіткого причинно-наслідкового зв'язку залишається складним завданням. Вплив порушень функції ЩЗ на результати програм ДРТ продовжує бути предметом дискусій і потребує подальших досліджень.

Захворювання МЗ. Нозологія патології МЗ охоплює широкий спектр захворювань, серед яких провідне місце займають доброякісні та злоякісні новоутворення. Доброякісні захворювання МЗ можуть виникати у жінок різних вікових груп – від раннього репродуктивного періоду до постменопаузи. Встановлено, що гіперестрогенія та ановуляція асоціюються з розвитком доброякісних захворювань МЗ [30,39].

Захворюваність на доброякісні ураження МЗ приблизно у 10 разів перевищує частоту раку МЗ, однак ці стани залишаються значно менш вивченими. Найпоширенішою формою доброякісної патології є фіброаденома (ФА), яка виявляється приблизно у 25% безсимптомних жінок та переважно уражає осіб репродуктивного віку [34,39]. ФА характеризуються значною клінічною варіабельністю – від безсимптомного перебігу до вираженого дискомфорту у вигляді масталгії [46]. Циклічний біль у грудях, що часто супроводжує ФА, зумовлений гормональними коливаннями і є важливим клінічним проявом цього захворювання [46].

Відомо, що концентрація естрогенів у тканині МЗ у жінок у 10–50 разів перевищує їхній рівень у системному кровотоці [30]. Подібним чином прогестерон та його метаболіти накопичуються у тканині МЗ у біологічно активних

концентраціях. Таким чином, МЗ є органом-мішенню для стероїдних гормонів і перебуває під постійним впливом естрогенів та прогестерону [30,39]. Слід зазначити, що ендогенні рівні цих гормонів значно підвищуються під час застосування ДРТ [8].

Гормональні коливання розглядаються як ключові чинники розвитку ФА. Періоди підвищеної гормональної активності, зокрема статеве дозрівання, вагітність та фази менструального циклу, асоціюються з підвищеним ризиком виникнення та росту ФА [34]. Морфологічно ці пухлини складаються з епітеліальних (залозистих) і стромальних компонентів, ріст яких при патологічних станах залежить від рівня естрогенів і прогестерону. Це підтверджує гормоночутливу природу ФА. Експресія рецепторів до стероїдних гормонів у доброякісних ураженнях МЗ корелює з більш сприятливими клінічними характеристиками та прогнозом [10].

Найвища захворюваність на ФА спостерігається у жінок віком 15–35 років. З огляду на високу поширеність та психосоціальну значущість цього захворювання, питання своєчасної діагностики та раціонального ведення ФА мають важливе практичне значення для клінічної медицини [46].

Фіброаденоми зазвичай мають овальну форму, чіткі контури, різні розміри та характеризуються рухливістю при пальпації. Часто вони є множинними та можуть виникати одночасно або послідовно протягом певного періоду життя [39].

Хоча точна етіологія ФА залишається невідомою, їхня гормонозалежна поведінка свідчить про участь ендокринних механізмів у патогенезі. ФА найчастіше розвиваються у підлітковому та молодому віці паралельно з формуванням МЗ, демонструють тенденцію до росту під час вагітності та регресують після настання менопаузи [29,34]. Встановлено, що при порушеннях менструальної функції ендокринного генезу значно зростає частота фіброзно-кістозних змін та вогнищевих утворень МЗ, зокрема ФА [39].

Молочна залоза, як гормоночутливий орган, зазнає впливу різноманітних репродуктивних і гормональних факторів, зокрема паритету, віку першої вагітності, гіперестрогенного статусу, ожиріння, замісної гормональної терапії, синдрому полікістозних яєчників, раннього менархе та пізньої менопаузи [24,39]. Лікування безпліддя часто охоплює медикаментозні та процедурні втручання, що змінюють гормональне середови-

ще та можуть виступати кофакторами клітинних змін у тканині МЗ. Мамографічна щільність МЗ розглядається як важливий маркер ризику раку МЗ у цій когорті пацієнок [8,24]. З огляду на це, жінки з первинним безпліддям, особливо овуляторного генезу, можуть становити групу підвищеного ризику та потребують ретельнішого скринінгу МЗ [16].

Застосування препаратів для ДРТ призводить до стимуляції синтезу яєчникових гормонів. З огляду на те що близько 80 % випадків раку МЗ є гормоночутливими, потенційний вплив ДРТ на тканину МЗ викликає обґрунтоване занепокоєння [8,9]. Теоретично короткочасне, але значне підвищення рівня репродуктивних гормонів може збільшувати онкологічний ризик. Проте більшість сучасних клінічних і популяційних досліджень не підтверджують прямого причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням ДРТ та розвитком раку МЗ [8,9,24].

Дані літератури щодо зв'язку між лікуванням безпліддя та ризиком злоякісних новоутворень МЗ залишаються суперечливими. Частина дослідників повідомляє про можливе підвищення ризику, особливо при окремих протоколах ДРТ, тоді як інші не виявили статистично значущих асоціацій [8,9,24]. Така неоднозначність підкреслює складність взаємодії між гормональними втручаннями та патологією тканини МЗ, а також обмеженість даних щодо етіології та факторів ризику доброякісних захворювань МЗ [39].

Фібroadенома та безпліддя можуть мати спільні фактори ризику та частково спільні патофізіологічні механізми. Зазначено, що кількість безплідних жінок, які звертаються за консультацією щодо ФА перед плануванням вагітності, є більшою порівняно з жінками без порушень фертильності. Це може бути зумовлено як вищою частотою обстежень МЗ у цій групі, так і реальною більшою поширеністю ФА, пов'язаною з гормональними порушеннями. Зокрема, у жінок, які проходили програми ДРТ, поширеність ФА була дещо вищою, а відносний ризик її виявлення зростає приблизно у 1,7 рази [27,34].

Отже, ФА є гормоночутливим доброякісним ураженням МЗ, клінічні прояви якого змінюються під впливом гормональних коливань, особливо у репродуктивному віці. Важливо підкреслити, що ці зміни відображають гормонально зумовлену реакцію тканини, а не ознаки злоякісної трансформації. Комплексний аналіз літературних

даних свідчить про складну взаємодію між доброякісними захворюваннями МЗ, безпліддям та застосуванням ДРТ, що потребує подальших систематизованих досліджень.

Аналіз сучасних наукових даних свідчить, що жіноче безпліддя є мультифакторним станом, у формуванні якого важливу роль відіграють гормональні порушення та супутні екстрагенітальні захворювання. Дисфункція ендокринної системи, зокрема ЩЗ, а також гормонозалежна патологія МЗ, тісно пов'язані з порушеннями овуляції, зниженням оваріального резерву, погіршенням якості ооцитів і порушенням процесів імплантації, що негативно впливає як на природну фертильність, так і на результати програм ДРТ [12,19,31].

Наявні дані підтверджують, що дисфункція ЩЗ, включно з субклінічними формами та аутоімунними ураженнями, асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих репродуктивних, акушерських і перинатальних наслідків. Контрольована гіперстимуляція яєчників у програмах ДРТ може додатково впливати на тиреоїдний гомеостаз, що обґрунтовує необхідність ретельного скринінгу та динамічного контролю функції ЩЗ на етапах планування та лікування безпліддя [4,32].

Доброякісні захворювання МЗ, зокрема ФА, є гормоночутливими станами, патогенез яких значною мірою пов'язаний із гіперестрогенним фоном та порушенням балансу стероїдних гормонів. Виявлена асоціація між безпліддям, його гормональним лікуванням та патологією МЗ підкреслює необхідність комплексного міждисциплінарного підходу до обстеження та ведення цієї категорії пацієнок [8,24,39]. Попри те, що більшість сучасних досліджень не підтверджують прямого причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням ДРТ та підвищенням ризику злоякісних новоутворень МЗ, наявність суперечливих даних зумовлює потребу в подальших проспективних дослідженнях з урахуванням типів протоколів ДРТ, тривалості гормонального впливу та індивідуальних факторів ризику [8,9,16].

Висновки

Таким чином, результати огляду підкреслюють доцільність розгляду жіночого безпліддя не як ізольованої патології репродуктивної системи, а як прояву системних гормональних і соматич-

них порушень. Комплексна оцінка стану здоров'я жінок із безпліддям із раннім виявленням і корекцією екстрагенітальної патології може сприяти підвищенню ефективності лікування, оптимі-

зації результатів ДРТ та зниженню ризику ускладнень вагітності.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. (2015). A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 13: 37. doi: 10.1186/s12958-015-0032-1.
2. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. (2012). The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 10: 49. doi: 10.1186/1477-7827-10-49.
3. Aghajanova L, Hoffman J, Mok-Lin E, Herndon CN. (2017). Obstetrics and Gynecology residency and fertility needs. *Reproductive Sciences*. 24(3): 428-434. doi: 10.1177/1933719116657193.
4. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. (2017, Mar). 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 27(3): 315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
5. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M et al. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition*. 74(11): 1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.
6. Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. (2013). Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *International Journal of Clinical Practice*. 67(3): 225-235. doi: 10.1111/ijcp.12031.
7. Baldini D, Malvasi A, Kosmas I et al. (2021). Increased bioavailability of vitamin D improved pregnancy outcomes in in vitro fertilization cycles only in patients over 36 years. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 25(15): 4964-4972.
8. Barcroft JF, Galazis N, Jones BP et al. (2021). Fertility treatment and cancers: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 36(4): 1093-1107. doi: 10.1093/humrep/deaa293.
9. Beebejaun Y, Athithan A, Copeland TP et al. (2021). Risk of breast cancer in women treated with ovarian stimulation drugs for infertility: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 116(1): 198-207. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.044.
10. Bendifallah S, Canlorbe G. (2015). Common benign breast tumors including fibroadenoma, phyllodes tumors, and papillary lesions: Guidelines. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 44(10): 1017-1029. doi: 10.1016/j.jgyn.2015.09.042.
11. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. (2016). The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 22(6): 775-790. doi: 10.1093/humupd/dmw019.
12. Carson SA, Kallen AN. (2021). Diagnosis and management of infertility: a review. *Journal of the American Medical Association*. 326(1): 65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788.
13. Chen Y, Zhi X. (2020). Roles of vitamin D in reproductive systems and assisted reproductive technology. *Endocrinology*. 161(4): bqaa023. doi: 10.1210/endo/bqaa023.
14. Chu J, Gallos I, Tobias A, Coomarasamy A. (2018). Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 33(1): 65-80. doi: 10.1093/humrep/dex326.
15. Cimadomo D, De Los Santos MJ, Griesinger G et al. (2023). ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. *Human Reproduction Open*. 2023(3): hoad023. doi: 10.1093/hropen/hoad023.
16. Farland LV, Wang S, Rich-Edwards JW et al. (2023). History of infertility and risk of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 199(1): 185-193. doi: 10.1007/s10549-023-06907-1.
17. Gaskins AJ, Chavarro JE. (2018). Diet and fertility: a review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 218(4): 379-389. doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.010.
18. Gaskins AJ, Nassan FL, Chiu YH et al. (2019). Dietary patterns and outcomes of assisted reproduction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 220(6): 567.e1-567.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.004.
19. Hanson B, Johnstone E, Dorais J et al. (2017). Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 34(2): 167-177. doi: 10.1007/s10815-016-0836-8.
20. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 96(7): 1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
21. Irani M, Merhi Z. (2014). Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction. *Fertility and Sterility*. 102(2): 460-468. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.046.
22. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapli M et al. (2011). Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular and Molecular Immunology*. 8(3): 243-247. doi: 10.1038/cmi.2010.73.
23. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. (2010). Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine Reviews*. 31(5): 702-755. doi: 10.1210/er.2009-0041.
24. Lundberg FE, Iliadou AN, Rodriguez-Wallberg K et al. (2019). The risk of breast and gynecological cancer in women with infertility. *European Journal of Epidemiology*. 34(5): 499-507. doi: 10.1007/s10654-018-0474-9.
25. Marangoni F, Cetin I, Verduci E et al. (2016). Maternal diet and nutrient requirements in pregnancy and breastfeeding. *Nutrients*. 8(10): 629. doi: 10.3390/nu8100629.
26. Mintziori G, Goulis DG, Kolibianakis EM. (2016). Thyroid function and IVF outcome. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 28(3): 191-197. doi: 10.1097/GCO.0000000000000263.
27. Motamedi M, Moini A, Maajani K et al. (2023). Infertility does not increase the rate of breast fibroadenoma. *Journal of Reproduction and Infertility*. 24(1): 58-62.
28. Muscogiuri G, Altieri B, De Angelis C et al. (2017). Shedding new light on female fertility: the role of vitamin D. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 18(3): 273-283. doi: 10.1007/s11154-017-9407-2.
29. Ozkan S, Jindal S, Greenseed K et al. (2010). Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 94(4): 1314-1319. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.019.
30. Pasqualini JR, Cortes-Prieto J, Chetrite G et al. (1997). Estrogen metabolism in breast fibroadenoma. *International Journal of Cancer*. 70(6): 639-643.
31. Poppe K. (2021). Thyroid and female infertility. *European Journal of Endocrinology*. 184(4): R123-R135. doi: 10.1530/EJE-20-1284.
32. Poppe K, Autin C, Veltri F et al. (2020). Thyroid disorders and assisted reproductive technology outcomes. *Thyroid*. 30(8): 1177-1185. doi: 10.1089/thy.2019.0567.

33. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine et al. (2020). Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility. *Fertility and Sterility*. 113(2): 305-322. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.014.
34. Salati SA. (2020). Breast fibroadenomas: a review. *Polish Journal of Surgery*. 93(1): 40-48.
35. Schaefer E, Nock D. (2019). Multiple micronutrient supplementation and female fertility. *Clinical Medicine Insights: Women's Health*. 12: 1179562X19843868.
36. Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. (2019). Nutrition and female fertility. *Frontiers in Endocrinology*. 10: 346. doi: 10.3389/fendo.2019.00346.
37. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. (2020). Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 8: CD007807.
38. Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM et al. (2021). Female fertility and nutritional approach. *Advances in Nutrition*. 12(6): 2372-2386.
39. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. (2019). Benign breast disease in women. *Deutsches Ärzteblatt International*. 116(33-34): 565-574.
40. Tarín JJ, García-Pérez MA, Cano A. (2015). Infertility etiologies as meta-diseases. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 13: 31.
41. Thurston L, Abbara A, Dhillon WS. (2019). Investigation and management of subfertility. *Journal of Clinical Pathology*. 72(9): 579-587.
42. Vander Borght M, Wyns C. (2018). Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*. 62: 2-10.
43. Van Noord-Zaadstra BM, Looman CW et al. (1991). Delaying child-bearing and fecundity. *British Medical Journal*. 302: 1361-1365.
44. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, et al. (2013). Levothyroxine and ART outcomes. *Human Reproduction Update*. 19(3): 251-258.
45. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S et al. (2015). Thyroid disorders and reproduction. *Human Reproduction Update*. 21(3): 378-387.
46. Weaver M, Stuckey A. (2022). Benign breast disorders. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 49(1): 57-72.
47. Weghofer A, Himaya E, Kushnir VA et al. (2015). Thyroid autoimmunity and embryo quality. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 13: 43.
48. Wojsiat J, Korczyński J, Borowiecka M et al. (2017). Oxidative stress and IVF. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 71: 359-366.
49. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S et al. (2017). International glossary on infertility. *Human Reproduction*. 32(9): 1786-1801.
50. Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. (2018). ART outcomes and preconception TSH. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 16: 111.

Відомості про авторів:

Кирильчук Ольга Олександрівна – асистент каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0009-0001-6681-4125>.

Карлова Олена Олександрівна – д.мед.н., проф. каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-7683-9908>.

Іваськіва Катерина Юрійівна – к.мед.н., доц., доц. каф. ендокринології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Ст.н.с. науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим із ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-1680-4663>.

Орленко Валерія Леонідівна – д.мед.н., ст.н.с., зав. науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим із ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-8400-576X>.

Стаття надійшла до редакції 07.07.2025 р.; прийнята до друку 30.10.2025 р.