

Т. Н. Войтович, Е. Н. Альферович

## ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО И ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ДЕВОЧЕК РАННЕГО ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Диффузный нетоксический зоб и аутоиммунный тиреоидит оказывают негативное влияние на физическое и половое развитие, состояние гипофизарно-гонадных гормонов девочек раннего пубертатного возраста. Девочки с патологией щитовидной железы должны быть отнесены в группу риска по нарушениям полового созревания и наблюдаться детским гинекологом.*

**Ключевые слова:** девочки 9-11,5 лет, физическое развитие, половое созревание, гонадотропные и половые гормоны, диффузный зоб, аутоиммунный тиреоидит.

Т. N. Voitovich, E. N. Alferovich

### FEATURES OF PHYSICAL AND SEXUAL DEVELOPMENT OF YOUNG GIRLS PUBERTY WITH THYROID PATHOLOGY.

*Diffuse nontoxic goiter and autoimmune thyroiditis have a negative impact on physical and sexual development, the state of gonadal hormones of the pituitary-girls early puberty. Girls with thyroid disorders should be classified as at risk for disorders of puberty and observed children's gynecologist.*

**Key words:** girls 9-11,5 years, physical development, puberty, gonadotropins and sex hormones, diffuse goiter, Hashimoto's thyroiditis.

Период полового созревания включает в себя препубертатный, пубертатный и подростковый, и характеризуется активацией половых желез, быстрым соматическим развитием. Половое созревание, согласно современным представлениям [11], начинается в 9-11 лет – это начало пубертатного периода, когда происходят качественные изменения гормональной сферы девочек: повышается уровень тестостерона, который стимулирует анаболические процессы в препубертатном и раннем пубертатном возрасте. Клинически этот период характеризуется «скачком» роста, нарастанием массы тела, ростом костей таза и последовательным появлением и развитием вторичных половых признаков и заканчивается появлением менархе [22]. Несмотря на различные взгляды на природу пусковых механизмов полового созревания, большинство исследователей считают, что основным условием нормального течения пубертата является установление пульсирующего ритма секреции гонадотропин-рилизинг-гормона [1]. До настоящего времени нет единого мнения о нормальном содержании гонадотропинов и половых стероидов в крови девочек раннего пубертатного возраста. Что касается влияния тиреоидных гормонов в период раннего пубертата, данные остаются разноречивыми и немногочисленными [9,10,14,19].

Углубленное комплексное изучение особенностей физического и полового развития девочек с тиреоидной патологией, исследование у них гипофизарно-гонадных и тиреоидных взаимоотношений, поможет для прогнозирования у них в дальнейшем нормальной менструальной и детородной функции, а так же в выборе методов коррекции выявленных нарушений.

#### Материал и методы

Нами были обследованы 37 девочек раннего пубертатного возраста (9-11,5 лет). Все обследованные разделены на три группы. В первую группу вошли 12 девочек с диффузным нетоксическим зобом. Вторую группу составили 9 девочек с аутоиммунным тиреоидитом. В контрольной группе было 16 девочек, не имеющих патологии ЩЖ.

В комплекс диагностических мероприятий были включены клиничко-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на аппарате «Siemens», сонография органов малого таза-с помощью аппарата «Contron», определение концентрации гор-

монов передней доли гипофиза (тиреотропного, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, пролактина), щитовидной железы (трийодтиронина, общего тироксина) и половых гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона) в сыворотке крови осуществлялось методом радиоиммунного анализа с использованием наборов ХОП ИБОХ НАН РБ.

Для оценки физического развития использовались методы антропометрии, индекс массы тела оценивался по стандартным таблицам, половое развитие – по формуле Tanner MaPaxMe. Обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 6,0 и Exel. Проверка гипотез о равенстве двух средних проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. Измерения считали достоверными при значении  $p < 0,05$ . При отсутствии в исследуемых выборках нормального распределения, для сравнения групп использовали непараметрические методы. Для сравнения двух независимых выборок применяли U-критерий Манна-Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи критерия  $\chi^2$ . Характер и выраженность связей между различными показателями определяли, используя простую и ранговую корреляцию по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

У всех наблюдаемых нами девочек патология ЩЖ была подтверждена определением уровней тиреотропных гормонов, антител к тиреоидной пероксидазе (АТкТПО), а так же эхоскопией ЩЖ (табл. 1). У девочек с АИТ средний уровень АТкТПО составил  $276,6 \pm 85,01$  МЕ/л (при норме 50 МЕ/л).

Проведение эхоскопического исследования ЩЖ показало неоднородность такого показателя, как объем ЩЖ в зависимости от выявленной патологии. Так, объем щитовидной железы в группе девочек с диффузным нетоксическим зобом достоверно больше ( $7,2$  см<sup>3</sup>;  $p_1 < 0,05$ ), чем в контрольной группе. Все девочки с ДНЗ имели увеличение щитовидной железы I – II степени. При этом объем ЩЖ при ДНЗ II степени составил 200% от возрастной нормы. Объем щитовидной железы в группе девочек с АИТ был также более значительным ( $8,3$  см<sup>3</sup>;  $p_2 < 0,001$ ), чем в контрольной группе. Практически всем девочкам (88,9%) был поставлен диагноз АИТ гипертрофическая форма.

Данные о возрасте, показателях физического развития

## Оригинальные научные публикации

обследованных детей представлены в таблице 2, из которой видно, что достоверно отличным ( $p_2=0,03$ ) показателем является масса тела девочек, больных АИТ.

Оценивая гармоничность физического развития, установлено: в группе с ДНЗ гармоничное физическое развитие отмечено у 33,3% девочек, среднее гармоничное у 25%, дисгармоничное физическое развитие с избытком массы тела у 50%, дисгармоничное с дефицитом массы тела у 16,7% (рис. 1).

В группе детей с АИТ гармоничное физическое развитие наблюдалось у 33,3% девочек, из них среднее гармоничное у 11,1%. Дисгармоничное физическое развитие с избытком массы тела было у 55,6% девочек, дисгармоничное физическое развитие с дефицитом массы тела у одной девочки (11,1%) (рис. 1).

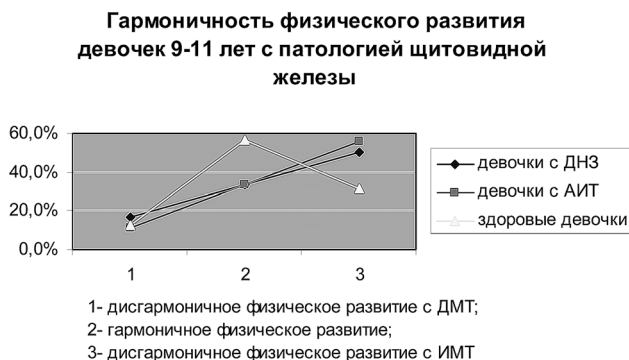
В контрольной группе гармоничное развитие имели 56,3% девочек, дисгармоничное физическое развитие с избытком массы тела 31,2%, дисгармоничное с дефицитом массы тела – 12,5%.

Таким образом, в группах девочек с ДНЗ и АИТ дисгармоничное физическое развитие с избытком или дефицитом массы тела имели большинство девочек (66,7%  $\chi^2=6,7$   $p=0,01$ ).

Половое развитие девочек раннего пубертатного возраста оценивалось по формуле Tanner, а затем вычислялся балльный признак полового развития. Данные приведены в табл. 3.

Установлено, что девочки с АИТ имеют достоверно более высокие показатели развития вторичных половых признаков. Балльный признак развития молочных желез  $1,8 \pm 0,2$  ( $p_2 < 0,05$ ), оволосения лобка  $0,3 \pm 0,1$  ( $p_2 < 0,05$ ), оволосение подмышечных впадин и балльный признак полового развития у девочек с АИТ достоверно выше ( $p_2 < 0,01$ ), чем у здоровых девочек, т.е. развитие вторичных половых признаков идет у них более быстрыми темпами.

В группе девочек с диффузным нетоксическим зобом выявлены нарушения полового развития: 25% девочек имели преждевременное половое развитие в виде изолированного телархе, 8,3%-преждевременное половое развитие изолированное пубархе. Работой Шилина Д.Е. [20] доказано, что изолированное пубархе даже при нормальных сроках полового созревания является предвестником манифестации нарушений в репродуктивной сфере, когда преждевременная и избыточная андрогенизация в последствие осложняется ановуляторной дисфункцией яичников. Всего 33,3% ( $\chi^2=3,8$   $p=0,05$ ) девочек с ДНЗ имели дисгармоничное половое развитие, в то время как среди здоровых детей у 6,3% выявлено преждевременное половое развитие в виде изолированного телархе. В группе девочек с



**Рисунок 1** – Гармоничность физического развития девочек 9-11 лет

**Таблица 1 – Объем щитовидной железы у девочек раннего пубертатного возраста (Ме[25%-75%])**

Параметры	Диффузный нетоксический зоб, n=12		АИТ, n=9		Контрольная группа, n=16		P
	M	SD	M	SD	M	SD	
Объем левой доли, см <sup>3</sup>	3,6	1,7	3,8	2,3	2,2	0,4	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
Объем правой доли, см <sup>3</sup>	3,6	1,3	4,5	2,6	2,7	0,5	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,01$
Общий объем железы, см <sup>3</sup>	7,2	3,0	8,3	4,8	4,9	0,7	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$

Достоверность различий между группой девочек с диффузным нетоксическим зобом и контрольной группой  $P_1$ ; достоверность различий между группой девочек с АИТ и контрольной группой  $P_2$  (тест Манна-Уитни)

**Таблица 2 – Показатели физического развития девочек 9-11 лет (Ме[25%-75%])**

Параметры	Диффузный нетоксический зоб, n=12		АИТ, n=9		Контрольная группа, n=16		P
	M	SD	M	SD	M	SD	
Возраст, лет	9,5	0,1	9,7	0,3	9,5	0,2	$P_1 = 0,3$ $P_2 = 0,16$
Длина тела, см	134	1,6	134	4,9	130	1,9	$P_1 = 0,02$ $P_2 = 0,07$
Масса тела, кг	37	2,2	39	2,4	34	1,9	$P_1 = 0,3$ $P_2 = 0,03$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	16,5	1,4	17,6	0,8	17,0	2,1	$P_1 = 0,7$ $P_2 = 0,15$
Окружность головы, см	54,7	1,5	53,4	0,7	56,6	1,9	$P_1 = 0,6$ $P_2 = 0,6$
Окружность грудной клетки, см	65,5	1,7	70,4	2,2	67,0	1,6	$P_1 = 0,5$ $P_2 = 0,7$

Достоверность различий между группой девочек с диффузным нетоксическим зобом и контрольной группой  $P_1$ ; достоверность различий между группой девочек с АИТ и контрольной группой  $P_2$  с помощью t-критерия Стьюдента

**Таблица 3 – Развитие вторичных половых признаков у девочек раннего пубертатного возраста с патологией щитовидной железы, в баллах (Ме[25%-75%])**

Параметры	Диффузный нетоксический зоб, n=12	АИТ, n=9	Контрольная группа, n=16	P
Ma	$1,4 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,2$	$1,12 \pm 0,1$	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$
P	$0,2 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$	$0,14 \pm 0,1$	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$
Ax	$0,2 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$	$0,16 \pm 0,1$	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$
БПР	$1,8 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$

Достоверность различий между группой девочек с диффузным нетоксическим зобом и контрольной группой  $P_1$ ; достоверность различий между группой девочек с АИТ и контрольной группой  $P_2$  с помощью t-критерия Стьюдента

**Таблица 4 – Размеры матки у девочек раннего пубертатного возраста с патологией щитовидной железы лет (Ме[25%-75%])**

Параметры	Девочки с ДНЗ, АИТ, n=10	Контрольная группа, n=8	P
Длина, см	$3,2 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,7$	$P > 0,05$
Ширина, см	$2,5 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,9$	$P > 0,05$
Передне-задний размер, см	$1,5 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,9$	$P > 0,05$
Толщина эндометрия, мм	$3,1 \pm 0,01$	$3,0 \pm 0,02$	$P > 0,05$

Достоверных различий в размерах матки девочек с патологией щитовидной железы и контрольной группы не было выявлено. Только у одной пациентки с патологией щитовидной железы по данным эхоскопии органов малого таза выявлена кистозная дегенерация яичников.

АИТ в 11,1% случаев отмечено преждевременное половое развитие в виде изолированного телархе.

Для оценки состояния внутренних половых органов нами проводилась эхоскопия органов малого таза с определени-

ем размеров матки, яичников, их структуры (табл. 4).

Нами были проведены исследования уровней гонадотропных, половых и тиреоидных гормонов у девочек с диффузным нетоксическим зобом, аутоиммунным тиреодитом и в группе здоровых девочек того же возраста.

Анализ гормонального статуса девочек с ДНЗ не выявил достоверных различий исследуемых гормонов по сравнению с контрольной группой (табл.5).

Наибольшие отклонения в гормональном статусе нами были выявлены в группе девочек с аутоиммунным тиреодитом. Уровень ТТГ в крови большинства пациенток находился на верхней границе нормы ( $4,1 \pm 0,5$  мМЕ/л), но был достоверно выше ( $p_2 < 0,01$ ), чем в контрольной группе. При индивидуальном анализе у 4 девочек с АИТ уровень ТТГ выходил за пределы нормальных значений ( $5,75$  мМЕ/л). Уровень ФСГ и ЛГ у пациенток с АИТ достигал средних значений, характерных для девочек-подростков старшего возраста. Средние цифры уровня ФСГ  $2,8 \pm 0,7$  мМЕ/мл и ЛГ  $3,2 \pm 0,8$  мМЕ/мл достоверно выше (соответственно  $p_2 < 0,05$  и  $p_2 < 0,001$ ), чем в группе здоровых девочек.

У пациенток с АИТ, имеющих достоверно большую массу тела ( $p_2 = 0,03$ ) и более высокую степень развития вторичных половых признаков (БПР  $2,5 \pm 0,2$ ;  $p_2 < 0,01$ ) выявлена положительная корреляционная связь между ФСГ и ЛГ и степенью развития вторичных половых признаков ( $r = 0,1$  и  $r = 0,25$  соответственно). При этом более высоким уровням ЛГ в крови девочек с АИТ соответствовали и более высокие показатели ФСГ ( $r = 0,3$ ).

Средние концентрации ПРЛ в крови пациенток с АИТ были достоверно выше ( $14,4 \pm 2,8$  нг/мл;  $p_2 < 0,05$ ), чем в группе здоровых девочек и девочек с диффузным нетоксическим зобом. При индивидуальном анализе установлено, что у девочек с АИТ, имеющих повышенные уровни ТТГ в крови выявлены соответственно более высокие цифры пролактина в сыворотке крови, в некоторых случаях выходящие за пределы нормальных значений. Достоверной корреляции уровней пролактина и ТТГ обнаружено не было, однако частота выявления более высоких цифр ПРЛ у девочек с повышенными цифрами ТТГ была в 2 раза чаще, чем у тех девочек, где концентрации ТТГ в пределах нормы. Свойствами пролактина являются стимуляция липогенеза, способность к усилению биосинтеза прогестерона, секреции эстрогенов корой надпочечников. Одновременно при явлениях гипотиреоза отмечено снижение уровня общего тестостерона и эстрадиола, преимущественно за счет снижения плазменного уровня секс-стероидсвязывающего глобулина [17,23].

Значения эстрадиола и прогестерона у пациенток с АИТ и ДНЗ, как и у здоровых девочек находятся на нижних значениях нормы для данной возрастной группы.

Несмотря на то, что ряд авторов отмечали повышение уровня тестостерона в этот возрастной промежуток [1,3,5,7,9], в наших исследованиях во всех обследуемых груп-

Таблица 5 – Уровни гонадотропных, тиреоидных и половых гормонов у девочек раннего пубертатного возраста

Группы обследованных, n	ФСГ мМЕ/мл	ЛГ мМЕ/мл	ПРЛ нг/мл	Эстрадиол нмоль/л	Прогестерон нмоль/л	Тестостерон нмоль/л	ТТГ мМЕ/л	T4св пмоль/л	T3 нмоль/л
Диффузный нетоксический зоб, n=12	$1,2 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,8$	$5,7 \pm 0,6$	$0,06 \pm 0,01$	$0,2 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,4$	$21,9 \pm 2,6$	$3,0 \pm 0,3$
АИТ, n=9	$2,8 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,8$	$14,4 \pm 2,8$	$0,09 \pm 0,01$	$1,2 \pm 0,6$	$0,5 \pm 0,1$	$4,1 \pm 0,5$	$21,4 \pm 3,3$	$2,2 \pm 0,2$
Контрольная группа, n=16	$0,9 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$	$6,0 \pm 0,9$	$0,07 \pm 0,01$	$0,1 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,3$	$24,6 \pm 2,4$	$2,4 \pm 0,1$
p	$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,05$	-	-	-	$p_2 < 0,01$	-	-

Достоверность различий между группой девочек с диффузным нетоксическим зобом и контрольной группой  $P_1$ ; достоверность различий между группой девочек с АИТ и контрольной группой  $P_2$  (тест Манна-Уитни)

пах концентрация тестостерона в сыворотке крови находилась на достаточно низком уровне.

Таким образом, в такой напряженный и ответственный момент развития как начало пубертатного периода даже небольшие изменения в гормональном статусе могут оказать влияние на физическое и половое развитие девочки. По нашим данным, что соответствует литературным данным [2,4,6,10,13,18], аутоиммунный тиреодит с клинико-лабораторным гипотиреозом приводит к увеличению массы тела. Быстрее развиваются вторичные половые признаки на фоне большой массы тела (БПР  $p_2 < 0,01$ ). Девочки с ДНЗ имеют нарушения полового развития в 33,3% ( $\chi^2 = 3,8$   $p = 0,05$ ), что достоверно выше чем у здоровых девочек.

Полученные нами данные о состоянии гормонального статуса и корреляционные взаимоотношения свидетельствуют о стимулирующем влиянии уровней ФСГ и ЛГ на массо-ростовые показатели и развитие вторичных половых признаков у девочек с патологией ЩЖ. По данным некоторых исследований [12,16] субклинический гипотиреоз может быть причиной развития вторичной гиперпролактинемии. Объяснение этого феномена заключается в том, что сниженный уровень тиреоидных гормонов вызывает по принципу обратной связи гиперпродукцию тиреолиберина, что приводит к повышению секреции не только ТТГ, но и пролактина, ЛГ и ФСГ [15,17]. Единство топики секреторных клеток гормонов-регуляторов (передняя доля гипофиза), а также сходство химической структуры (построение селективной молекулы из двух субъединиц  $\alpha$  и  $\beta$ ) позволяет сделать заключение о единстве происхождения данных гормонов в процессе эволюции от одного предшественника [8,12,21].

### Выводы

1. Диффузный нетоксический зоб и аутоиммунный тиреодит у девочек раннего пубертатного возраста оказывают влияние на физическое развитие, особенно на массу тела при АИТ, увеличивая ее до значительных цифр ( $p_2 = 0,03$ ). Имеет место более быстрое и выраженное развитие вторичных половых признаков (БПР  $p_2 < 0,01$ ). У девочек с диффузным нетоксическим зобом в раннем пубертатном возрасте в 33,3% ( $\chi^2 = 3,8$   $p = 0,05$ ) случаев выявлено преждевременное половое развитие.

2. Наибольшие отклонения в гормональном статусе выявлены у девочек раннего пубертатного возраста с АИТ, что свидетельствует о стимулирующем влиянии уровней ФСГ ( $p_2 < 0,05$ ) и ЛГ ( $p_2 < 0,001$ ) на массо-ростовые показатели и развитие вторичных половых признаков. Значения ФСГ и ЛГ у девочек раннего пубертатного возраста достигают средних значений, характерных для девочек-подростков. Концентрация ПРЛ в сыворотке крови у них также достоверно выше ( $p_2 < 0,05$ ), чем у здоровых девочек.

3. Девочки раннего пубертатного возраста с заболеваниями ЩЖ должны быть отнесены в группу риска нарушений полового созревания и находится под наблюдением эндокринолога и детского гинеколога.

### Литература

1. Бабичев, В. Н. Нейро-гормональная регуляция овариального цикла. – М.: Медицина, 1984. – 237 с.
2. Васечкина, Л. И. Физическое и половое развитие девочек-подростков в условиях зобной эндемии: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.01. – М., 2002. – 22 с.
3. Введенский, Д. В., Стариков А. А. Гормональные показатели у девочек, находившихся в первой фазе пубертатного периода, проживающих на территориях загрязненных радионуклидами // Охрана материнства и детства. – 2000. – №1. – С. 38 – 42.
4. Гарден, Анна. Детская и подростковая гинекология. / М.: Медицина 2001. – 428 с.
5. Гуркин, Ю. А. Гинекология подростков: Руководство для врачей. – СПб, 2000. – 574 с.

## ❑ Оригинальные научные публикации

6. Коколина, В. Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. Руковод. для врачей. М.: МИА, 2001. 286 с.
7. Крупко-Большова, Ю. А. Гинекологическая эндокринология девочек и девушек. – К.: Здоровье, 1986. – 184 с.
8. Кубарко, А. И., Yamashita S., Денисов С. Д., Демидчик Ю. Е. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / Минск – Нагасаки 1998. – 368 с.
9. Курмачева, Н. А., Неумолотова И. В., Ким В. М., Павлова Л. В. Особенности полового созревания девочек при ювенильной гиперплазии щитовидной железы // Педиатрия. – 1991. – № 1. – С. 37-40.
10. Леонова, Т. А. Состояние репродуктивной системы при аутоиммунном тиреоидите у девочек пубертатного возраста, подвергшихся воздействию радиации в связи с аварией на ЧАЭС: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09. – Минск, 1998. – 16с.
11. Ляликов, С. А., Ляликова В. И. Периодизация детского возраста на основании антропометрических показателей // Журнал ГрГМУ. – 2008. – № 4. – С. 28 – 32.
12. Прилепская, В. Н., Лобова Т. А., Ларичева И. П. Вторичная аменорея, обусловленная гипотиреозом // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 4. – С. 35 – 37.
13. Репродуктивная эндокринология. В 2 томах.: Пер. с англ./ под ред. С. С. Йена, Р. Б. Джаффе. – М.: Медицина. – 1998. – 704с.
14. Скородок, Ю. Л. Особенности полового развития девочек с увеличением щитовидной железы: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.01. – С-П., 1996. – 25с.
15. Тотоян, Э. С. Репродуктивная функция женщин при патологии щитовидной железы // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 1. – С. 8 – 10.
16. Фадеев, В. В., Мельниченко Г. А., Герасимов Г. А. Аутоиммунный тиреоидит, первый шаг к консенсусу // Проблемы эндокринологии. – 2001. – № 4. – С. 7 – 13.
17. Фадеев, В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз. – М., 2002.
18. Фадеева, Н. И., Болгова Т. Ф., Селиванов Е. В. Тиреоидная система и ее роль в нарушении становления репродуктивной функции у девушек // Рос. Педиатр. Ж. – 1999. – № 4. – С. 52 – 55.
19. Шаверда, Е. В. Функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы у девушек, оперированных по поводу карцином щитовидной железы // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 112 – 115.
20. Шилин, Д. Е. Ретроспективная оценка течения пубертата при синдроме гиперандрогении // Проблемы эндокринологии. – 1996. – 1(42):20-5.
21. Drewnowski, A., Henderson A., Barrat-Fornelt A. // Drug. Metabol. Disposit. – 2001. – Vol.29 – N4.-P. 535-538.
22. Joshi, J. et al. Menstrual irregularities and lactacion failure may preced thyroid dysfunction or goiter. J of postgraduate Med 1993; 39: 137 – 141.
23. Samuels M. H., Veldhuis J. D., Henry P., Ridway E. C. Pathophysiology of pulsatile and copulsatile release of thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and alpha – subunit. J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1990; Aug 71: 2: P. 425 – 432.