

Получена: 29 августа 2022 / Принята: 03 декабря 2022 / Опубликовано online: 31 декабря 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.6.031

УДК 616.43-08

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ В СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Ляйля Ж. Шорманова^{1*}, <https://orcid.org/0000-0002-3914-3098>

Зарема Т. Габдильяшимова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8129-5477>

Гайныл У. Ахмедьянова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5410-7781>

Зайтуна Г. Хамидуллина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0902-5269>

НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра акушерства и гинекологии №1,
г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность. Нарушение менструального цикла самая частая жалоба в гинекологической эндокринологии, которая может развиваться на фоне гиперпролактинемии, заболеваний щитовидной железы или комбинации этих гормональных нарушений. Достаточно сложной и окончательно неизученной проблемой остается тактика ведения пациенток с сочетанием гипотиреоза и гиперпролактинемического гипогонадизма.

Цель. Провести анализ доступной литературы посвященной терапии гиперпролактинемии и гипотиреоза, на фоне нарушения менструального цикла.

Стратегии поиска. В статью включены публикации, опубликованные в базе данных PubMed, Web of science, Google Scholar и научной электронной библиотеки e-Library.ru по ключевым запросам: гипотиреоз, гиперпролактинемия, нарушение менструального цикла. Глубина поиска составила 10 лет (2011–2021 гг.). Так же, использовались ссылки на более ранние работы, имеющие научную ценность. Поиск литературы включал публикации на русском и английском языках.

Результаты и выводы. В статье описаны основные методы лечения гиперпролактинемического гипогонадизма, гипотиреоза, в том числе субклинического, а также сочетание этих нозологий. До настоящего времени нерешенным является вопрос о выборе оптимальной тактики ведения пациенток с гипотиреозом и функциональной гиперпролактинемией. Ряд авторов указывают, что в данных случаях достаточно проведение заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов, которая приводит к нормализации уровня пролактина и регрессу соответствующих клинических проявлений. Другие авторы считают, что в данном случае целесообразно дополнительное назначение агонистов дофаминовых рецепторов для подавления секреции пролактина.

Ключевые слова: гипотиреоз, гиперпролактинемия, нарушение менструального цикла.

Abstract

METHODS OF TREATMENT OF HYPERPROLACTINEMIA IN COMBINATION WITH HYPOTHYROIDISM. LITERATURE REVIEW.

Lyailya Zh. Shormanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3914-3098>

Zarema T. Gabdilyashimova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8129-5477>

Gainyl U. Akhmedyanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5410-7781>

Zaytuna G. Khamidullina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0902-5269>

¹ NJSC "Astana Medical University", Department of Obstetrics and Gynecology №1,
Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Relevance. Menstrual disorders are the most common complaint in gynecological endocrinology, which can develop against the background of hyperprolactinemia, thyroid disease, or a combination of these hormonal disorders. A rather complex and not fully explored problem is the tactics of managing patients with a combination of hypothyroidism and hyperprolactinemic hypogonadism.

Aim. To analyze the available literature on the treatment of hyperprolactinemia and hypothyroidism against the background of menstrual disorders.

Search strategies. The article includes publications published in the database PubMed, Web of science, Google Scholar and the scientific electronic library e-Library.ru for the keywords: hypothyroidism, hyperprolactinemia, menstrual irregularity. The search depth was 10 years (2011–2021). Also, references to earlier works of scientific value were used. The literature search included publications in Russian and English.

Results and conclusions. The article describes the main methods of treatment of hyperprolactinemic hypogonadism, hypothyroidism, including subclinical, as well as their combination. Until now, the question of choosing the optimal tactics for

managing patients with hypothyroidism and functional hyperprolactinemia has not been resolved. A number of authors point out that in these cases it is sufficient to carry out replacement therapy with thyroid hormone preparations, which leads to the normalization of the prolactin level and the regression of the corresponding clinical manifestations. Other authors advised to additionally prescribe dopamine receptor agonists to suppress prolactin secretion.

Key words: hypothyroidism, hyperprolactinemia, menstrual irregularity.

Түйіндеме

ГИПОТИРЕОЗБЕН ГИПЕРПРОАКТИНЕМИЯ ҮЙЛЕСІМІ КЕЗІНДЕГІ ЕМДЕУ ӘДІСТЕРІ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

Ляйля Ж. Шорманова^{1*}, <https://orcid.org/0000-0002-3914-3098>

Зарема Т. Габдильяшимова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8129-5477>

Гайныл У. Ахмедьянова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5410-7781>

Зайтуна Г. Хамидуллина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0902-5269>

¹ КЕАҚ «Астана медицина университеті», №1 акушерия және гинекология кафедрасы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Менструальдық бұзылыстар гинекологиялық эндокринологиядағы ең көп таралған шағым болып табылады, ол гиперпролактинемия, қалқанша безінің ауруы немесе осындай гормоналды бұзылулардың үйлесімі кезінде дамуы мүмкін. Гипотиреоз бен гиперпролактинемиялық гипогонадизмнің комбинациясы бар науқастарды емдеу әдістері күрделі және толығымен зерттелмеген мәселе болып табылады.

Мақсаты. Менструальдық бұзылыстармен қатар жүретін, гиперпролактинемия мен гипотиреозды емдеу әдістерін зерттеуге бағытталған қолда бар әдебиеттерді талдау.

Іздеу стратегиялары. Мақалада PubMed, Web of Science, Google Scholar деректер базасында және e-Library.ru ғылыми электронды кітапханасында түйінді сөздер бойынша (гипотиреоз, гиперпролактинемия, етеккір циклының бұзылуы) жарияланған басылымдар қамтылған. Іздеу тереңдігі 10 жыл (2001–2021) болды. Сондай-ақ бұрынғы ғылыми құнды еңбектерге сілтемелер қолданылды. Әдебиеттерді іздеуге орыс және ағылшын тілдеріндегі басылымдар кірді.

Нәтижелер мен қорытындылар. Мақалада гиперпролактинемиялық гипогонадизм, гипотиреоз, оның ішінде субклиникалық, сондай-ақ осы нозологиялардың үйлесуін емдеудің негізгі әдістері сипатталған. Осы уақытқа дейін гипотиреоз және функционалды гиперпролактинемиямен ауыратын науқастарды емдеудің оңтайлы әдісін таңдау мәселесі шешілген жоқ. Бірқатар авторлар бұл жағдайларда пролактин деңгейінің қалыпқа келуіне және клиникалық көріністердің азаюына әкелетін қалқанша безінің гормоналды дәрілерімен алмастыру терапиясын жүргізу жеткілікті екенін көрсетеді. Басқа авторлар бұл жағдайда пролактин секрециясын басу үшін допаминдік рецепторлардың агонистерін қосымша тағайындаған жөн деп санайды.

Түйінді сөздер: гипотиреоз, гиперпролактинемия, етеккір циклының бұзылуы.

Библиографическая ссылка:

Шорманова Л.Ж., Габдильяшимова З.Т., Ахмедьянова Г.У., Хамидуллина З.Г. Методы лечения гиперпролактинемии в сочетании с гипотиреозом. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 6(Т.24). С. 259-267. doi 10.34689/SH.2022.24.6.031

Shormanova L.Zh., Gabdilyashimova Z.T., Akhmedyanova G.U., Khamidullina Z.G. Methods of treatment of hyperprolactinemia in combination with hypothyroidism. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 6, pp.259-267. doi 10.34689/SH.2022.24.6.031

Шорманова Л.Ж., Габдильяшимова З.Т., Ахмедьянова Г.У., Хамидуллина З.Г. Гипотиреозбен гиперпролактинемия үйлесімі кезіндегі емдеу әдістері. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 6(Т.24). Б. 259-267. doi 10.34689/SH.2022.24.6.031

Введение

Среди всего разнообразия эндокринных нарушений особое место занимает гиперпролактинемия – состояние, характеризующееся стойким повышением содержания пролактина в сыворотке крови [9; 5; 6; 28;]. Медико-социальная значимость данной проблемы обусловлена рядом факторов – высокой распространенностью, множественностью биологических функций пролактина, что объясняет

полиморфизм клинических проявлений при повышенном синтезе данного гормона, наличием целого ряда недостаточно изученных и спорных вопросов диагностики и лечения данного состояния. Особое место проблема гиперпролактинемии занимает в современной гинекологии в связи с высокой концентрацией рецепторов данного гормона в женских половых органах и важной ролью пролактина в регуляции менструального цикла. Одной из частых

триггеров развития гиперпролактинемии является гипотиреоз – широко распространённое эндокринное нарушение, особенно для регионов с дефицитом йода. [36; 53; 37]. Сочетание первичного гипотиреоза с гиперпролактинемией (лакторея-аменорея) известно в литературе под эпонимическим названием «синдром Ван Вика-Росса - Геннеса» [12]. В 1971 году впервые было установлено увеличение содержания пролактина в сыворотке крови у пациентки с первичным гипотиреозом [30]. С того времени, связь гипотиреоза и гиперпролактинемии изучалась в ряде экспериментальных и клинических исследований, однако до настоящего времени данные о частоте гиперпролактинемии при гипотиреозе, а также её клинической значимости являются противоречивыми [25; 32; 36]. Исходя из этого, нет четких алгоритмов терапии пациентов с нарушениями менструального цикла на фоне сочетания гиперпролактинемии и гипотиреоза.

Цель. Провести анализ доступной литературы посвященных терапии гиперпролактинемии и гипотиреоза, на фоне нарушения менструального цикла.

Стратегии поиска.

В статью включены публикации, опубликованные в базе данных PubMed, Web of science, Google Scholar и научной электронной библиотеки e-Library.ru по ключевым запросам: гипотиреоз, гиперпролактинемия, нарушение менструального цикла. Глубина поиска составила 10 лет (2011–2021 гг.). Так же, использовались ссылки на более ранние работы, имеющие научную ценность. Поиск литературы включал публикации на русском и английском языках. Всего было найдено 102 источника, для обзора отобраны 54.

Работа выполнена в рамках докторской диссертации.

Результаты поиска и их обсуждения.

Гиперпролактинемия – определение, эпидемиология, влияние на менструальный цикл

Пролактин является гипофизарным пептидным гормоном, состоящим из 199 аминокислотных остатков. Описано несколько изоформ пролактина: мономерная (23 кДа, 85%), димерная (48-56 кДа, 10-15%), полимерная (макропролактин) [34].

Секреция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем гипоталамуса и периферических гормонов. Основным пролактинингибирующим фактором является дофамин, синтезируемый в гипоталамусе и действующий на D2-рецепторы лактотрофов гипофиза. Тормозят секрецию дофамина также гастрин, соматостатин, ГАМК и некоторые другие вещества. Увеличение секреции дофамина наблюдается при действии эстрогенов, гистамина, антагонистов дофаминовых рецепторов, пероральных контрацептивов и др. Секреция пролактина имеет отчетливый пульсирующий характер [44].

Основные функции пролактина связаны с регуляцией менструального цикла, течения беременности и лактации. В течение длительного времени пролактин рассматривался, прежде всего, как гормон «беременности и лактации», хотя в последние

десятилетия убедительно доказано, что рецепторы данного гормона экспрессируются во многих тканях и органах, что объясняет многообразие его физиологических функций. Согласно современным представлениям, рецепторы пролактина экспрессируются в молочных железах, яичниках и матке, яичках, предстательной железе, поджелудочной железе, почках, надпочечниках, жировой ткани, структурах центральной нервной системы и ряде других органов и систем [34; 53; 35].

Особое место проблема гиперпролактинемии занимает в современной гинекологии в связи с высокой концентрацией рецепторов данного гормона в женских половых органах и важной ролью пролактина в регуляции менструального цикла. Разнообразные нарушения менструальной функции и нарушения фертильности являются неотъемлемой частью синдрома гиперпролактинемии в рамках синдрома гиперпролактинемического гипогонадизма [24; 46].

Характерные признаки гипогонадизма, обусловленные подавлением синтеза гонадотропных гормонов на фоне гиперпролактинемии, выявляются примерно у половины пациенток с гиперпролактинемией [19]. Следствием повышенного уровня пролактина является уменьшение количества гранулезных клеток, снижение количества рецепторов к ФСГ, уменьшение синтеза 17-бета-эстрадиола, нарушение лютеинизации и преждевременный регресс желтого тела [48].

Х.С. Сохадзе и соавторы в 2013 году [14], при обследовании 130 пациенток с гиперпролактинемией и бесплодием выявили нарушения цикла в форме первичной аменореи у 15, вторичной аменореи - у 47, олигоопсоменореи – у 31 женщины. В целом нарушения менструального цикла выявлялись у 70% пациенток. В другом исследовании, по данным В. Kulshreshtha, I. Pahuja, D. Kothari et al. у пациенток с гиперпролактинемией в 43% случаев выявляется олигоменорея, в 34% случаев – аменорея. Так же, авторы отметили, что гиперпролактинемии сопровождаются в большинстве случаев ановуляцией [39]. Значительной проблемой также является высокая частота при гиперпролактинемии метаболических нарушений и синдрома поликистозных яичников [20].

Гипотиреоз в сочетании с гиперпролактинемией, влияние на менструальный цикл.

Гипотиреоз – распространенная эндокринная патология, проявляющаяся снижением функций щитовидной железы и резким уменьшением количества вырабатываемых ей гормонов.

Клиническая картина гипотиреоза достаточно хорошо известна. Основные клинические признаки гипотиреоза связаны с нарушением в организме метаболических процессов, снижением активности ферментов, замедлением окислительных процессов. [1]. Одну из лидирующих позиций по распространенности среди возможных клинических проявлений гипотиреоза у женщин занимают нарушения менструального цикла, в подтверждение этому имеются многочисленные исследования.

В 1999 году, G.E. Krassas и соавторы в своем исследовании показали, что у женщин с ТТГ >15 мМЕ/л

в сыворотке крови нарушения менструального цикла выявляются в 68% случаев, что статистически значимо больше, чем у женщин с эутиреозом [38].

M. Arojoki в соавторстве с другими учеными [21], пришли к выводу, что даже субклинический гипотиреоз может оказывать значительное негативное влияние на репродуктивную систему, вызывая нарушения менструальной функции и бесплодие.

Еще одно исследование, подтверждающее влияние субклинического гипотиреоза на менструальную функцию проведено *A. Bahar и его командой* [22]. Так, нарушения менструального цикла среди когорты молодых пациенток с субклиническим гипотиреозом встречаются в 22,2% случаев, уступая по распространенности только такому неспецифическому и субъективному признаку, как утомляемость/усталость.

Изучением гипотиреоза и его влияния на менструальную функцию, занимались *N. Acharya и его соавторы*. Согласно их данным, при субклиническом гипотиреозе в 28,2% случаев выявляется олигоменорея, в 17% случаев – меноррагии. Нормальный менструальный цикл был выявлен менее чем в половине случаев. Данные нарушения менструального цикла сопровождаются статистически значимым снижением содержания гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ) в сыворотке крови. Следует отметить, что в данном исследовании сходная частота нарушений менструального цикла была выявлена при субклиническом и манифестном гипотиреозе [18].

В 2017 году *Б.М. Венцовский, Л.М. Варченко* опубликовали научный труд, в котором учеными было описано, что у женщин с субклиническим гипотиреозом олигоменорея выявляется в 6,06% случаев, опсоменорея – в 13,64% случаев, дисменорея – 13,64%, аменорея – в 7,58%, бесплодие – в 10,61% [3]. Другая группа ученых, под руководством *S.J. Urmi* [51], у женщин с гипотиреозом нарушения менструального цикла выявляются статистически значимо чаще, чем у пациенток с эутиреозом (практически в 40% случаев). Самым частым вариантом нарушения менструального цикла при гипотиреозе является олигоменорея (21,5%), в 6% случаев выявляется аменорея.

Все эти данные подтверждают значимость гипотиреоза в развитии нарушений менструального цикла и фертильности у женщин репродуктивного возраста.

В большинстве случаев гиперпролактинемия при гипотиреозе протекает бессимптомно. В труде *R. Khorassanizade* [36], на основании анализа данных литературных источников, сообщается о выявлении гиперпролактинемии у 0-42% пациентов с манифестным гипотиреозом и 8-20% пациентов с субклиническим гипотиреозом.

Однако, согласно данным *W. Raber и соавторов*, гиперпролактинемия не является значимой у пациенток с гипотиреозом. В частности, показано, что частота нарушений менструального цикла статистически значимо не различается у пациенток с гипотиреозом при нормальном и повышенном уровне пролактина. Кроме того, в этой работе не было выявлено статистически значимой связи между содержанием пролактина и ТТГ [45]. В то же при развитии

гиперпролактинемии могут наблюдаться нарушения менструального цикла, бесплодие, в отдельных случаях – галакторея.

Следует отметить результаты одного из исследований в этой области, которое было опубликовано *A. Bahar в 2011 году* [22]. В это кросс-секционное исследование были включены 481 пациенток с субклиническим гипотиреозом, 87% из которых – женщины. Средний возраст пациентов составлял 32 года. Согласно данным авторов, частота встречаемости гиперпролактинемии при субклиническом гипотиреозе составляет 22% у женщин и 11% мужчин, что значительно выше, чем в общей популяции. В то же время следует отметить, что значимой корреляционной связи между содержанием пролактина и ТТГ выявлено не было. Кроме того, не было выявлено статистически значимых клинических различий между пациентами с субклиническим гипотиреозом в зависимости от наличия у них гиперпролактинемии [22].

Особенности нарушений менструального цикла у пациенток с сочетанием гиперпролактинемии и гипотиреоза были изучены в исследовании, проведенном *А.А. Морозовой и соавторами* [10]. Нарушения менструального цикла были основной причины обращения за медицинской помощью в 22% случаев; 52% пациенток обратились за консультацией по поводу бесплодия. В 37,5% случаев выявлялись антитиреоидные антитела. У пациенток с уровнем пролактина более 1000 мкМЕ/мл манифестный гипотиреоз выявлялся в 73,9% случаев, в то время как при уровне пролактина менее 1000 мкМЕ/мл в подавляющем большинстве случаев регистрировался субклинический гипотиреоз. В структуре нарушений менструального цикла практически с одинаковой частотой выявлялись олигоменорея (56%) и аменорея (44%). У женщин с аменореей статистически значимо чаще выявлялись структурные изменения щитовидной железы по данным УЗИ по сравнению с пациентками с олигоменореей. Авторами были выявлены статистически различия гормонального статуса у пациентов с олиго- и аменореей. Так, если при олигоменорее в целом по группе выявлялось повышение уровня ТТГ при нормальном содержании Т4 свободного, в то время как при аменорее преобладали пациентки с манифестным гипотиреозом (повышенный уровень ТТГ при сниженном уровне Т4 свободного). Следует также отметить, что уровень пролактина в группе пациенток с аменореей был статистически значимо выше по сравнению с группой пациенток с олигоменореей. Более того, у пациенток с аменореей в 59,1% случаев был выявлен гипогонадотропный гипогонадизм (снижение уровня гонадотропинов – ЛГ и ФСГ), при этом у пациенток с гипогонадотропным типом уровень пролактина оказался статистически значимо выше, чем у пациентов с нормогонадотропным типом (1300 ± 18 и 1800 ± 20 мкМЕ/мл соответственно). Особенностью гормонального профиля пациентов с аменореей, по данным данной работы, также является относительная гиперэстрогемия во вторую фазу менструального цикла на фоне низкого уровня прогестерона. Таким образом, в целом результаты

данного исследования, во-первых, косвенно подтверждают патогенетическую взаимосвязь гиперпролактинемии и гипотиреоза, а во-вторых, позволяют предполагать, что уровни пролактина и гормонов щитовидной железы коррелируют с выраженностью нарушений менструального цикла. Наиболее тяжелые нарушения менструальной функции были выявлены у пациенток с высоким уровнем пролактина, клинико-лабораторными проявлениями гипогонадотропного гипогонадизма (снижение уровня гонадотропинов, галакторея), которые чаще всего выявлялись в сочетании с манифестным гипотиреозом [10].

Медикаментозная терапия гиперпролактинемии и гипотиреоза.

В настоящее время достаточно хорошо разработаны подходы к ведению пациентов с гиперпролактинемией. Основными целями терапии данного эндокринного нарушения считаются [35]:

- нормализация содержания пролактина;
- уменьшение симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма, в частности, восстановление менструальной функции и фертильности;
- при наличии опухоли – уменьшение её размеров, предотвращения рецидива и возобновления роста опухоли.

Медикаментозная терапия гиперпролактинемии основана на применении агонистов дофаминовых рецепторов, которые являются в данной ситуации препаратами выбора. В настоящее время среди препаратов данной группы в клинической практике используются [8; 42; 28; 29; 47]:

- каберголин – эрголиновый селективный агонист D2-рецепторов дофамина с длительным периодом выведения, что позволяет применять препарат 1-2 раза в неделю (средняя терапевтическая доза составляет 1 мг в неделю); преимуществом препарата является его высокая селективность к D2-рецепторам, что позволяет минимизировать количество побочных эффектов;
- бромокриптин – эрголиновый неселективный агонист дофаминовых рецепторов; с учетом неселективности применение данного препарата сопровождается наличием большого количества побочных эффектов, что ограничивает его применение в клинической практике;
- хинаголид – незрголиновый селективный агонист дофаминовых рецепторов.

Убедительно доказано, что препараты данной группы высокоэффективно снижают синтез пролактина в гипофизе и приводят к регрессу клинических признаков гиперпролактинемии, в том числе, восстановлению менструального цикла [23; 43; 29; 47; 31]. В крупном и продолжительном (медиана наблюдения – 11 месяцев) исследовании, проведенном *K. Berinder и группой ученых* [43], опубликовано, что назначение агонистов дофаминовых рецепторов у женщин с гиперпролактинемией приводит к восстановлению менструального цикла в 94% случаев.

В другом исследовании, проведенном *Verhelst J.*, было включено 455 пациентов с гиперпролактинемией.

Нормализация уровня пролактина при приеме агонистов дофаминовых рецепторов в 86% случаев (при идиопатической гиперпролактинемии – в 92%) [52].

Согласно опубликованному в 2012 году метаанализу, агонисты дофаминовых рецепторов эффективно снижают уровень пролактина, при этом каберголин более эффективен, чем бромокриптин при наличии нарушений менструального цикла – олигоменореи/аменореи [54]. Согласно последнему метаанализу, опубликованному в 2021 году и включившему результаты 17 клинических исследований, все основные агонисты дофаминовых рецепторов имеют сходную эффективность в отношении уменьшения уровня пролактина, при этом хинаголид является наиболее эффективным в отношении нарушений менструального цикла, бромокриптин – в отношении галактореи, а для каберголина характерен наиболее благоприятный профиль переносимости и наименьшее количество побочных эффектов [31].

Лечение гипотиреоза основано на применении заместительной терапии, который является препаратом выбора на основании большого опыта его применения в рамках клинических исследований и рутинной практики. Неоднократно была подтверждена хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности левотироксина натрия. Основная цель терапии – нормализация уровня ТТГ и тиреоидных гормонов, которая сопровождается регрессом клинической симптоматики. На эффективность заместительной терапии влияют различные факторы (причина гипотиреоза, масса тела, сопутствующие заболевания, одновременный прием других лекарственных препаратов), что требует тщательного индивидуального подбора дозировки препарата [7].

Спорной и дискуссионной остается тактика ведения пациентов с субклиническим гипотиреозом [40; 50; 27]. Согласно рекомендациям, проведение заместительной терапии при гипотиреозе показано при стойком субклиническом гипотиреозе (уровень ТТГ более 10 мЕд/л или двукратное выявление уровня ТТГ в диапазоне от 4 до 10 мЕд/л) [7]. Основные цели лечения субклинического гипотиреоза – уменьшение выраженности симптомов и предотвращение развития манифестного гипотиреоза. Следует отметить, что до настоящего времени отсутствуют результаты рандомизированных исследований, которые бы однозначно определяли целесообразность лечения субклинического гипотиреоза и демонстрировали его преимущества в отношении клинических показателей [26]. Так, например, крупнейшее из проведенных исследований с суммарным включением более 700 пациентов не выявило статистически значимых преимуществ назначения гормонзаместительной терапии при субклиническом гипотиреозе в отношении влияния на показатели качества жизни, утомляемость, когнитивные функции и некоторые другие показатели [49].

Недостаточно изученным вопросом остается лечение пациенток в сочетании гипотиреоза и синдрома гиперпролактинемии. Если придерживаться концепции возникновения гиперпролактинемии как следствия

первичного гипотиреоза, то в данном случае достаточно может быть проведение только гормонзаместительной терапии L-тироксина. Нормализация уровня тиреоидных гормонов и ТТГ в данном случае должна привести к снижению уровня пролактина и восстановлению менструального цикла и фертильности. Тем не менее, ряд авторов полагают, что при развитии гиперпролактинемии у пациенток с первичным гипотиреозом оправданной может быть схема проведения комбинированной терапии L-тироксина и агонистами дофаминовых рецепторов [16;10]. Кроме того, следует учитывать и возможную роль гиперпролактинемии в качестве триггера аутоиммунного поражения щитовидной железы, однако данная ситуация более вероятно при высоком уровне пролактина у пациенток с пролактиномой. В данных случаях целесообразно проведение лечения гиперпролактинемии в соответствии с действующими рекомендациями (медикаментозная терапия/хирургическое лечение).

По мнению Д.Т. Янгибаевой и соавторов [17], лечение пациенток с функциональной гиперпролактинемией вследствие гипотиреоза должно быть направлено в первую очередь на коррекцию гипотиреоза как основную причину избыточного синтеза пролактина лактотрофами. О.А. Болдырева [2] также указывает, что в случаях, когда гиперпролактинемия вызвана гипотиреозом, необходимо назначение лечения этого состояния, что приводит к нормализации выработки пролактина и прекращению галактореи.

Согласно данным Ю. Гнадь, пациенткам с гиперпролактинемией (не более 1000 mIU/ml) в сочетании с субклиническим гипотиреозом целесообразно назначение гормонзаместительной терапии L-тироксина в индивидуально подобранной дозировке. Показано, что при назначении L-тироксина в небольшой дозе (средняя доза – около 18 мкг) через 12 месяцев наблюдается статистически значимое снижение уровня не только ТТГ, но и пролактина. Следует также отметить, что данные лабораторные изменения сопровождаются положительной динамикой в виде уменьшения объёма и узловых образований щитовидной железы, а также уменьшением объёма железистой и жировой ткани и кистозно-фиброзных образований в молочных железах. Влияние терапии L-тироксина на менструальную функцию у женщин в данной работе не исследовалось [4].

Т.А. Назаренко [11] указывают, что у женщин репродуктивного возраста с функциональной гиперпролактинемией, обусловленной патологией щитовидной железы, на начальном этапе возможно проведение лечения йодсодержащими препаратами и L-тироксина. В рамках данного исследования было обследовано 236 пациенток с гиперпролактинемией и бесплодием. В большинстве случаев (74,2%) была диагностирована функциональная гиперпролактинемия, у 25,8% пациенток – микроаденома гипофиза. Распространённость субклинического гипотиреоза в обследованной выборке пациенток составляла 24,2%, манифестного гипотиреоза – 7,6%. Основными жалобами пациенток были нарушения менструального цикла и бесплодие. Следует отметить, что в данной

когорте женщин с гиперпролактинемией наличие субклинического гипотиреоза было ассоциировано со значительным увеличением (в 4 раза) частоты жалоб на нарушения менструального цикла в виде гипоолигоменореи, а у женщин с манифестным гипотиреозом во всех случаях выявлялась первичная или вторичная аменорея. Лечение в течение 3-6 месяцев йодсодержащими препаратами и L-тироксина привело к восстановлению регуляторного менструального цикла в 84,3% случаев, в 78,8% случаев отмечено наступление беременности. По мнению авторов исследования, на начальном этапе лечения пациенток с функциональной гиперпролактинемией на фоне гипотиреоза можно вести на йодсодержащих и тиреоидных препаратах без назначения специфической терапии агонистами дофаминовых рецепторов.

Д.А. Ходжамуродова и соавторы, приводят положительный опыт лечения нарушений менструального цикла у пациенток с гипотиреозом с помощью терапии тиреоидными препаратами. В рамках обследованной выборки пациенток при наличии галактореи показано уменьшение её признаков через 3-6 месяцев терапии, при этом в 74,5% случаев через 9-12 месяцев отмечено восстановление менструальной функции [15].

Следует также отметить, что в литературе неоднократно описывалась возможность регресса клинических признаков гиперпролактинемии (нарушения менструального цикла, галакторея) у пациентов с гипотиреозом на фоне восполнения дефицита тиреоидных гормонов без дополнительного применения агонистов дофаминовых рецепторов [5; 33; 19].

Другие авторы придерживаются комбинированной терапии препаратами L-тироксина и агонистами дофаминовых рецепторов при сочетании гипотиреоза и гиперпролактинемии. Еще в 1982 году К. Matsuura и соавторы, [41] описали клиническое наблюдение 29-летней пациентки, у которой назначение тиреоидной терапии привело к нормализации уровня ТТГ при сохранении повышенного уровня пролактина. Нормализация уровня пролактина, регресс клинических признаков гиперпролактинемии (исчезновение лактореи, восстановление овуляторного менструального цикла с последующим наступлением беременности) были достигнуты только после добавления к терапии бромокриптина.

Данные о достаточно высокой эффективности комбинированной терапии тиреоидными препаратами и агонистами дофаминовых рецепторов (бромокриптин) у пациенток с функциональной гиперпролактинемией и гипотиреозом приводятся также в работе, опубликованной А.А. Юнусовым [16]. В исследовании Д.Т. Янгибаевой и соавторов [17] показано, что назначение заместительной терапии L-тироксина у женщин с гиперпролактинемией на фоне гипотиреоза приводит к снижению уровня пролактина и повышению уровня гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ).

Заключение.

Сочетание синдрома гиперпролактинемии с гипотиреозом часто являются причинами нарушения менструального цикла в репродуктивном периоде.

Выбор тактики лечения данных пациенток не однозначен, так как различные исследования и авторы склоняются к монотерапии, другие за комбинированное лечение препаратами тиреоидных гормонов и агонистов дофаминовых рецепторов. Представляется крайне актуальным дальнейшее изучение данного вопроса с выбором оптимальной лечебной тактики и разработкой алгоритма лечения пациенток с гиперпролактинемическим гипогонадизмом и гипотиреозом.

Вклад авторов. Все авторы в равной мере принимали участие в написании данной статьи.

Конфликт интересов. Отсутствует

Финансирование. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Сведения о публикации. Авторы подтверждают, что данная научная статья нигде ранее не была опубликована

Литература:

1. Бирюкова Е.В., Килейников Д.В., Соловьева И.В. Гипотиреоз: современное состояние проблемы // Медицинский Совет. 2020. (7):96-107.
2. Болдырева О.А. Синдром гиперпролактинемии у пациенток с гинекологическими заболеваниями. // Вестник физиотерапии и курортологии. 2014. 20(1): 46-50.
3. Венцовский Б.М., Варченко Л.М. Функциональные нарушения менструального цикла и нейросоматические проблемы у женщин репродуктивного возраста с субклиническим и манифестным гипотиреозом // *Reproductive health. Eastern Europe*. 2017. 7(1): 13-16
4. Гнадь Ю.Г. Сочетание гиперпролактинемии и субклинического гипотиреоза // Медицинский совет. 2009. 2: 42-44.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. и др. Современные подходы и старые проблемы // Вестник репродуктивного здоровья. 2009. 2: 2-8.
6. Иловайская И.А. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов // *Акушерство и гинекология*. 2012. 1: 2-7.
7. Клинический протокол Министерства Здравоохранения Республики Казахстан №26 «Гипотиреоз у взрослых» URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B3%D0%B8%D0%BF%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%80%D0%B5%D0%BE%D0%B7-%D1%83-%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D1%85-2017/15306> (Дата обращения: 18.08.2017)
8. Клинический протокол Министерства Здравоохранения Республики Казахстан №26 «Пролактинома» URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B0/15314> (Дата обращения: 18.08.2017г)
9. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. М. 2008. – 56 с.
10. Морозова А.А., Аскерова М.Г. Гиперпролактинемия и гипотиреоз. Возможность коррекции в репродуктивном возрасте женщины // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей V Международной (75 Всероссийской) научно-практической конференции. 2020. 1: 100-105.
11. Назаренко Т.А. Лечение гиперпролактинемии у женщин с бесплодием в регионе йодной недостаточности // Вестник ТГУ. 2012. 17(5): 1445-1448.
12. Олейник В.А., Эпштейн Е.В., Савран Е.В. Гиперпролактинемия и гипотиреоз (синдром Ван Вика-Росса-Геннеса) // Проблемы Эндокринологии. 1996. 42(1):40-43
13. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология – М.: МЕДпрессинформ, 2004 – 528 с.
14. Сохадзе Х.С., Сабуров А.В., Гаврилова Н.П. Реализация программы вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гиперпролактинемией и дисфункцией щитовидной железы // *Фундаментальные исследования*. 2013. 4(9). 734-743.
15. Ходжамуродова Д.А., Косимова С.И., Хайридинова С.С. Гиперпролактинемия и бесплодие в регионе йодной недостаточности (обзор) // *Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук*. 2015. № 2 (190). С. 72-77.
16. Юнусов А.А. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы у женщин // *Международный эндокринологический журнал*. 2014. 8 (64): 100-106.
17. Янгибаева Д.Т., Аскарлова Ф.Ж., Каюмова Д.Т. Функциональная оценка репродуктивной системы у женщин с гиперпролактинемией и дисфункцией щитовидной железы // *Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера*. – Пермь: Книжный формат, 2015. С. 163-174.
18. Acharya N., Acharya S., Shukla S., Inamdar S.A., Khatri M., Mahajan S.N. Gonadotropin levels in hypothyroid women of reproductive age group // *J Obstet Gynaecol India*. 2011. 61(5):550-3.
19. Ahmed M., Banna M., Sakati N., Woodhouse N. Pituitary gland enlargement in primary hypothyroidism: a report of 5 cases with follow-up data // *Horm Res*. 1989. 32(5-6):188-92.
20. Andersen M., Glinborg D. Metabolic Syndrome in Hyperprolactinemia // *Front Horm Res*. 2018. 49:29-47.
21. Arojoki M., Jokimaa V., Juuti A., Koskinen P., Irlja K., Anttila L. Hypothyroidism among infertile women in Finland. // *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2000; 2: 127-131.
22. Bahar A., Akha O., Kashi Z., Vesgari Z. Hyperprolactinemia in association with subclinical hypothyroidism // *Caspian J Intern Med*. 2011. 2:229-233
23. Berinder K., Stackenäs I., Akre O. et al. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005. 63(4):450-5.
24. Bernard V., Young J., Binart N. Prolactin - a pleiotropic factor in health and disease // *Nat Rev Endocrinol*. 2019. 15(6):356-365.

25. Bigos S.T., Ridgway E.C., Kourides I.A., Maloof F. Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment // *J Clin Endocrinol Metab.* 1978; 46: 317-325.
26. Biondi B., Cappola A.R., Cooper D.S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. // *JAMA.* 2019;322(2):153-160.
27. Calissendorff J., Falhammar H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? // *Medicina (Kaunas).* 2020;56(1):40.
28. Capozzi A., Scambia G., Pontecorvi A., Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach // *Gynecol Endocrinol.* 2015, 31(7):506-10.
29. Chanson P., Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019. 33(2):101290.
30. Edwards C.R., Forsyth I.A., Besser G.M. Amenorrhoea, galactorrhoea, and primary hypothyroidism with high circulating levels of prolactin // *Br Med J.* 1971. 3:462-464.
31. Fachi M.M., de Deus Bueno L., de Oliveira D.C. et al. Efficacy and safety in the treatment of hyperprolactinemia: A systematic review and network meta-analysis. // *J Clin Pharm Ther.* 2021. 46(6):1549-1556.
32. Goel P., Kahkasha, Narang S., Gupta B.K., Goel K. Evaluation of serum prolactin level in patients of subclinical and overt hypothyroidism // *J Clin Diagn Res.* 2015, 9: BC15-17.
33. Grubb M.R., Chakeres D., Malarkey W.B. Patients with primary hypothyroidism presenting as prolactinomas.// *Am J Med.* 1987. 83(4):765-9.
34. Horseman N.D., Gregerson K.A. Prolactin actions // *J Mol Endocrinol.* 2013, 52(1):R95-106.
35. Karayazi Atıcı Ö., Govindrajana N., Lopetegui-González I., Shemanko C.S. Prolactin: A hormone with diverse functions from mammary gland development to cancer metastasis // *Semin Cell Dev Biol.* 2021, 114:159-170.
36. Khorassanizadeh R., Sundaresh V., Levine S.N. Primary Hypothyroidism with Exceptionally High Prolactin-A Really Big Deal // *World Neurosurg.* 2016. 91:675.e11-4.
37. Koyyada A., Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. // *Tzu Chi Med J.* 2020 32(4):312-317.
38. Krassas G.E., Pontikides N., Kaltsas T. et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism // *Clinical endocrinology.* 1999; 5: 655-659.
39. Kulshreshtha B., Pahuja I., Kothari D. et al. Menstrual Cycle Abnormalities in Patients with Prolactinoma and Drug-induced Hyperprolactinemia // *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(4):545-550.
40. Magri F., Chiovato L., Croce L., Rotondi M. Thyroid hormone therapy for subclinical hypothyroidism. // *Endocrine.* 2019. 66(1):27-34.
41. Matsuura K., Mizumoto J., Matsui K., Maeyama M. Pregnancy following combined therapy with thyroid hormone and bromocriptine in a patient with amenorrhea-galactorrhea due to primary hypothyroidism // *Int J Fertil.* 1982. 27(3):181-3
42. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. et al.; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J ClinMetab.* 2011. 96(2):273-88.
43. Ono M., Miki N., Amano K. et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2672-9.
44. Phillipps H.R., Yip S.H., Grattan D.R. Patterns of prolactin secretion // *Mol Cell Endocrinol.* 2020. 502:110679.
45. Raber W., Gessl A., Nowotny P., Vierhapper H. Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: Clinical significance and impact of tsh normalization // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003. 58:185- 191
46. Saei Ghare Naz M., Rostami Dovom M., Ramezani Tehrani F. The Menstrual Disturbances in Endocrine Disorders: A Narrative Review // *Int J Endocrinol Metab.* 202. 18(4):e106694.
47. Samperi I., Lithgow K., Karavitaki N. Hyperprolactinaemia // *J Clin Med.* 2019. 8(12):2203.
48. Štelcl M., Vrublovský P., Machač Š. Prolactin and alteration of fertility // *Ceska Gynekol.* 2018. 83(3):232-235.
49. Stott D.J., Rodondi N., Kearney P.M. et al; TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism // *N Engl J Med.* 2017. 376(26): 2534-2544
50. Sue L.Y., Leung A.M. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. 11:591588.
51. Urmi S.J., Begum S.R., Fariduddin M. Begum S.A., Mahmud T., Banu J. et al. Hypothyroidism and its Effect on Menstrual Pattern and Fertility // *Mymensingh Med J.* 2015. 24(4):765-9.
52. Verhelst J., Abs R., Maiter D. et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1999. 84(7):2518-22.
53. Vilar L., Vilar C.F., Lyra R., Freitas M.D.C. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. // *Neuroendocrinology.* 2019, 109(1):7-19.
54. Wang A.T., Mullan R.J., Lane M.A. et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. // *Syst Rev.* 2012. 1:33.

References [1-17]

1. Biryukova E.V., Kilejnikov D.V., Solov'eva I.V. Gipotireoz: sovremennoe sostoyanie problem [Hypothyroidism: the current state of the problem]. *Meditsinskii Sovet* // [Medical Council]. 2020. (7):96-107. [in Russian]
2. Boldyreva O.A. Sindrom giperprolaktinemii u patsientok s ginekologicheskimi zabolovaniami. [Hyperprolactinemia syndrome in patients with gynecological diseases]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. [Bulletin of physiotherapy and balneology]. 2014. 20(1): 46-50. [in Russian]
3. Venckovskij B.M., Varchenko L.M. Funktsional'nye narusheniya menstrual'nogo tsikla i neirosomaticheskie problemy u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s subklinicheskimi manifestnymi gipotireozom. [Functional disorders of the menstrual cycle and neurosomatic problems in women of reproductive age with

subclinical and overt hypothyroidism]. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2017. 7(1): 13-16. [in Russian]

4. Gnad' YU.G. Sochetanie giperprolaktinonii i subklinicheskogo gipotireoza [Combination of hyperprolactinemia and subclinical hypothyroidism]. *Meditsinskii sovet* [Medical Council]. 2009. 2: 42-44. [in Russian]

5. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Romancova T.I. Sovremennye podkhody i starye problemy [Modern approaches and old problems]. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya* [Bulletin of reproductive health]. 2009. 2: 2-8. [in Russian]

6. Ilovaiskaya I.A. Diagnostika i lechenie giperprolaktinonii: klinicheskie rekomendatsii Mezhdunarodnogo endokrinologicheskogo obshchestva i vzglyad rossiiskikh ekspertov [Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: clinical recommendations of the International Endocrinological Society and the view of Russian experts]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2012. 1: 2-7. [in Russian]

7. *Klinicheskii protokol Ministerstva Zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan №26 «Gipotireoz u vzroslykh»* [Clinical protocol of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan No. 26 "Hypothyroidism in adults"] URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B3%D0%B8%D0%BF%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%80%D0%B5%D0%BE%D0%B7-%D1%83-%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D1%85-2017/15306> (accessed 18.08.2017) [in Russian]

8. *Klinicheskii protokol Ministerstva Zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan №26 «Prolaktinoma»* [Clinical Protocol of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan No. 26 "Prolactinoma"] URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B0/15314> (accessed 18.08.2017) [in Russian]

9. Mel'nichenko G.A., Marova E.I., Dzeranova L.K., Vaks V.V. *Giperprolaktinemiya u zhenshchin i muzhchin: Posobie dlya vrachei* [Hyperprolactinemia in women and men: A guide for physicians]. M. 2008. 56 p. [in Russian]

10. Morozova A.A., Askerova M.G. Giperprolaktinemiya i gipotireoz. Vozmozhnost' korrektsii v reproduktivnom vozraste zhenshchiny [Hyperprolactinemia and hypothyroidism. The possibility of correction in the reproductive age of a woman]. *Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoi nauki i zdravookhraneniya: sbornik statei V Mezhdunarodnoi (75 Vserossiiskoi) nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Topical issues of

modern medical science and health care: a collection of articles of the V International (75th All-Russian) scientific and practical conference]. 2020. 1: 100-105. [in Russian]

11. Nazarenko T.A. Lechenie giperprolaktinonii u zhenshchin s besplodiem v regione iodnoi nedostatochnosti [Treatment of hyperprolactinemia in women with infertility in the region of iodine deficiency]. *Vestnik TGU* [Bulletin of the Tomsk State University]. 2012. 17(5): 1445-1448 [in Russian]

12. Oleinik V.A., Epshtein E.V., Savran E.V. Giperprolaktinemiya i gipotireoz (sindrom Van Vika - Rossa - Genessa) [Hyperprolactinemia and hypothyroidism (Van Wyck-Rossa-Genness syndrome)]. *Problemy Endokrinologii* [Problems of Endocrinology] 1996. 42(1):40-43 [in Russian]

13. Serov V.N., Prilepskaya V.N., Ovsyannikova T.V. *Ginekologicheskaya endokrinologiya* [Gynecological endocrinology]. M.: MEDpress-inform, 2004. 528p. [in Russian]

14. Sohadze H.S., Saburov A.V., Gavrilova N.P. Realizatsiya programmy vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii u zhenshchin s giperprolaktinemiie i disfunktsiei shchitovidnoi zhelezy [Implementation of the program of assisted reproductive technologies in women with hyperprolactinemia and thyroid dysfunction]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2013. 4(9). [in Russian]

15. Hodzhamurodova D.A., Kosimova S.I., Hairidinova S.S. Giperprolaktinemiya i besplodie v regione iodnoi nedostatochnosti (obzor) [Hyperprolactinemia and infertility in the region of iodine deficiency (review)]. *Izvestiya Akademii nauk Respubliki Tadzhikistan. Otdelenie biologicheskikh i meditsinskikh nauk* [Proceedings of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan. Department of Biological and Medical Sciences]. 2015. № 2 (190). pp. 72-77. [in Russian]

16. Yunusov A.A. Tireoidnyi gomeostaz i disgormonal'nye narusheniya reproduktivnoi sistemy u zhenshchin [Thyroid homeostasis and dysgormonal disorders of the reproductive system in women]. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal* [International Journal of Endocrinology.] 2014. 8 (64): 100-106. [in Russian]

17. Yangibaeva D.T., Askarova F.ZH., Kayumova D.T. Funktsional'naya otsenka reproduktivnoi sistemy u zhenshchin s giperprolaktinemiie i disfunktsiei shchitovidnoi zhelezy [Functional assessment of the reproductive system in women with hyperprolactinemia and thyroid dysfunction]. *Perm'skii gosudarstvennyi meditsinskii universitet imeni akademika E.A. Vagnera* [Perm State Medical University named after Academician Vagner E.A.]. Perm': Knizhnyi format, 2015. pp. 163-174. [in Russian]

Контактная информация:

Шорманова Ляйля Жансултановна, докторант 2 года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Бейбитшилик 49А.

e-mail: lyailyazhansultanovna@gmail.com

Моб. телефон: +7 7020007706