

***В.Н.Серов, В.Н.Прилепская,
Т.В.Овсянникова***

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

3-е издание



**Москва
«МЕДпресс-информ»
2008**

УДК 618.1:616.4

ББК 57.1

С32

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Под общей редакцией **В.Н.Серова**

В.Н.Серов — академик РАМН, д.м.н., проф., ФГУ НЦ АГиП им. В.И.Кулакова Росмедтехнологий

В.Н.Прилепская — д.м.н., проф., засл. деятель наук, зам. директора по научной работе, руководитель отделения ФГУ НЦ АГиП им. В.И.Кулакова Росмедтехнологий

Т.В.Овсянникова — д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии ФППОВ ММА им. И.М.Сеченова

Серов В.Н.

С32 Гинекологическая эндокринология / В.Н.Серов, В.Н.Прилепская, Т.В.Овсянникова. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 528 с.: ил.

ISBN 5-98322-449-2

В руководстве представлены основные вопросы гинекологической эндокринологии. Результаты исследований отечественных и зарубежных авторов отражают современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении нарушений репродуктивной функции женщины. Подробно представлена современная концепция нейроэндокринной регуляции менструального цикла. Отдельные главы посвящены заболеваниям молочных желез, ожирению и его влиянию на функцию репродуктивной системы женщины.

Благодаря достижениям в области биохимии гормонов, а также результатам проведенных экспериментальных и клинических исследований качественный и количественный состав гормональных контрацептивов продолжает совершенствоваться и расширяться. Это подробно изложено в главе о гормональной контрацепции.

Книга предназначена гинекологам, гинекологам-эндокринологам, а также врачам других специальностей, интересующихся данной проблемой.

УДК 618.1:616.4

ББК 57.1

ISBN 5-98322-449-2

© Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В., 2008

© Оформление, оригинал-макет. Издательство «МЕДпресс-информ», 2008

*Посвящается
нашим учителям*

Авторы

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Глава 1. Современная концепция нейроэндокринной регуляции менструального цикла (<i>Сперанская Н.В., Овсянникова Т.В.</i>)	8
Глава 2. Пролактин и репродуктивная функция женщины (<i>Овсянникова Т.В.</i>)	50
Глава 3. Обследование пациенток с нарушением менструальной и репродуктивной функции (<i>Овсянникова Т.В.</i>)	70
Глава 4. Диагностика и лечение гиперпролактинемии (<i>Овсянникова Т.В., Корнеева И.Е.</i>)	97
Глава 5. Гиперандрогения в гинекологии (<i>Овсянникова Т.В.</i>) ...	125
Глава 6. Аменорея (<i>Серов В.Н., Прилепская В.Н.</i>)	159
Глава 7. Дисфункциональные маточные кровотечения (<i>Прилепская В.Н.</i>)	182
Глава 8. Предменструальный синдром (<i>Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А.</i>)	210
Глава 9. Дисменорея (<i>Прилепская В.Н.</i>)	238
Глава 10. Эндокринное бесплодие у женщин (<i>Овсянникова Т.В., Камилова Д.П.</i>)	254
Глава 11. Ожирение и репродуктивная система женщины (<i>Прилепская В.Н., Гогаева Е.В.</i>)	287
Глава 12. Нейрообменно-эндокринный синдром (гипоталамический синдром, метаболический синдром) (<i>Серов В.Н.</i>)	323
Глава 13. Доброкачественные заболевания молочных желез (<i>Серов В.Н., Тагиева Т.Т.</i>)	337
Глава 14. Гормональная контрацепция (<i>Прилепская В.Н., Назарова Н.М.</i>)	383
Глава 15. Климактерический период (<i>Овсянникова Т.В.</i>)	475
Литература	514

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

17-КС	– 17-кетостероиды
17-ОП	– 17-оксипрогестерон
17-ОПК	– 17-оксипрогестерон-капронат
aГнРг	– агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов
АКТГ	– адренкортикотропный гормон (кортикотропин)
А-л	– андростендиол
А-н	– андростендион
ВГКН	– врожденная гиперплазия коры надпочечников
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ГнРГ	– гонадотропный рилизинг-гормон (гонадолиберин, люлиберин)
ГС	– гистероскопия
ГСГ	– гистеросальпингография
ГСПС	– глобулин, связывающий половые стероиды
ГР	– гормон роста
ДА	– дофамин
ДГТ	– дегидротестостерон
ДМК	– дисфункциональные маточные кровотечения
ДЭА	– дегидроэпиандростерон
ДЭА-С	– дегидроэпиандростерон-сульфат
ЖТ	– желтое тело
ИМТ	– индекс массы тела
ИППП	– инфекции, передающиеся половым путем
ИПФР	– инсулиноподобный фактор роста
ИФА	– иммуноферментный анализ
К	– кортизол
КРГ	– кортикотропин
КТ	– компьютерная томография
ЛГ	– лютеинизирующий гормон (лютропин)
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеины очень низкой плотности
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
Мк	– метоклопрамид
МРТ	– магнитно-резонансная томография

П	– прогестерон
ПИФ	– пролактин-ингибирующий фактор
Прл	– пролактин
ПРФ	– пролактиновый релизинг-фактор
ПЦР	– прямая полимеразная реакция
ППС	– преждевременное половое созревание
РИА	– радиоиммунный анализ
РМЖ	– рак молочных желез
СВ	– срединное возвышение
СГЯ	– синдром гиперстимуляции яичников
СИЯ	– синдром истощения яичников
СО	– синдром ожирения
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
СРЯ	– синдром резистентных яичников
СТГ	– соматотропин
СТР-РГ	– соматотропный релизинг-гормон (соматолиберин)
СТФ	– синдром тестикулярной феминизации
СЭФР	– сосудистый эндотелиальный фактор роста
Т	– тестостерон
Т3	– трийодтиронин
Т4	– тироксин
ТИДА	– туберо-инфундибулярно-дофаминовая система
ТРГ	– тиреолиберин
ТТГ	– тиреотропный гормон (тиреотропин)
ТФД	– тесты функциональной диагностики
ТФР	– трансформирующий фактор роста
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФКБ	– фиброзно-кистозная болезнь
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин)
ХГ	– хорионический гонадотропин
ЦНС	– центральная нервная система
чМГ	– человеческий менопаузальный гонадотропин
чХГ	– человеческий хориальный гонадотропин
Э	– эстрадиол
ЭФР	– эпидермальный фактор роста
ЯМР	– ядерный магнитный резонанс

Глава 1. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Проблема репродуктивного здоровья человека приобретает в последние годы все большее значение и становится проблемой медико-социальной. При решении вопросов регуляции рождаемости рассматриваются две совершенно противоположные ситуации: с одной стороны – значительная часть населения планеты нуждается в надежных и современных средствах контрацепции, с другой – миллионам супружеских пар требуется медицинская помощь в связи с тяжелыми нейроэндокринными нарушениями как менструальной, так и репродуктивной функции.

Современный этап развития медико-биологической науки связан с широким проникновением эндокринологии в проблему репродуктивного здоровья человека. Для решения большинства вопросов репродуктологии необходимо иметь представление о нейроэндокринных процессах, происходящих в организме мужчины и женщины с момента рождения и до менопаузы.

В данной главе будут рассмотрены современные теоретические и клинические вопросы нейроэндокринной регуляции менструальной и репродуктивной функций женщины, что в последующем позволит понять и объяснить ряд эндокринных патологических состояний, возникающих в гинекологической клинике.

Развитие представления о нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции человека началось в начале XX в. и включало в себя два основных направления: эндокринологию и нейробиологию. Эндокринология занималась изучением гормонов, секретируемых эндокринными железами и оказывающих специфическое воздействие на органы и ткани. Исследования в области нейробиологии были посвящены изучению нейронов как основы нервной системы и их способности передавать информацию с помощью нервных импульсов. В последние годы был сделан вывод о том, что передача

информации нервной клеткой осуществляется с помощью следующих механизмов:

- биоэлектрического — передача импульсов происходит по отросткам (аксонам) нервных клеток;
- химического — передача химического вещества осуществляется в синапсах;
- нейросекреторного — секреция химического вещества происходит непосредственно в кровяное русло.

В результате этих открытий было положено начало развитию нового направления науки — нейроэндокринологии.

В современной мировой литературе существует четкое представление об основных составляющих репродуктивной системы, о функциональном взаимодействии между ними, а также между этой системой и другими системами организма. Отмечено, что репродуктивная система обладает надежностью функций. С одной стороны, это обеспечивается способностью системы к саморегуляции, с другой — независимостью от внешних факторов. В то же время не исключается влияние экстремальных факторов на репродуктивную систему, которые в определенной ситуации могут являться причиной нарушения ее функции, так как, являясь самостоятельно функционирующей системой, она составляет компонент более сложной, сбалансированной системы — организма в целом. С нашей точки зрения, наиболее убедительно описана структура репродуктивной системы человека Е.М. Вихляевой и соавт. (2002), отметившими, что надежность функционирования репродуктивной системы обеспечивается строго генетически запрограммированным взаимодействием внерепродуктивных органов — гипоталамуса, гипофиза и репродуктивных — яичников и органов-мишеней (матка, маточные трубы и влагалище).

Согласно современным представлениям, функциональное состояние репродуктивной системы у человека и приматов обусловлено взаимодействием пяти основных уровней единой нейрогуморальной цепи (Бабичев В.Н., 1984; Йен С.К., 1998; Blackwell R. et al., 1973).

Экстрагипоталамические структуры. Это первый и наиболее высокий уровень регуляции менструально-репродуктивной функции, воспринимающий импульсы внешней среды и интерорецепторов, а также передающий их через систему нейротрансмиттеров в секреторные ядра гипоталамуса.

Спектр физиологически активных веществ, способных регулировать секрецию гипоталамических нейрогормонов, достаточно широк. Это классические нейромедиаторы адренергической и холинергической природы, ряд аминокислот, вещества с морфиноподобным действием – эндогенные опиоидные пептиды, способные связываться с опиоидными рецепторами мозга. Являясь основным связующим звеном между ЦНС и эндокринной системой, эти вещества обеспечивают их единство в организме (Ткачук В.А., 1994). Функциональная активность гипоталамических нейроэндокринных клеток может опосредованно контролироваться различными отделами головного мозга с помощью нервных импульсов, поступающих по различным афферентным путям. В настоящее время важную роль неокортекса в репродукции и реализации репродуктивных процессов удалось подтвердить в экспериментах на высших обезьянах и в клинических наблюдениях.

Гипоталамус. В настоящее время доказана важнейшая роль этой структуры в регуляции эндокринной функции человека. Это очень небольшое образование, на долю которого приходится лишь 1–2% всего вещества мозга. Гипоталамус наиболее старая и стабильная часть ЦНС, расположенная у основания мозга над перекрестом зрительных нервов, а также выше и несколько сзади от гипофиза. Несмотря на малые размеры, гипоталамус участвует в регуляции полового поведения, осуществляет контроль за вегетососудистыми реакциями, температурой тела и рядом других жизненно важных функций организма.

Гипоталамус состоит из нервных структур различного типа: клетки гипоталамических нейронов с аксонами и терминалиями; аксоны и терминалии нервных клеток, расположенных за пределами гипоталамуса; аксоны экстрагипоталамических нейронов и глиальные клетки. Клеточные тела гипоталамических нейронов располагаются компактно, образуя ядра гипоталамуса.

Традиционно гипоталамус разделяют на *медиальный* и *латеральный*. В *медиальной области* выделяют 3 больших группы ядер – переднюю, туберальную и заднюю (табл. 1.1 и рис. 1.1).

В *латеральной области* находится множество нейронов латерального гипоталамического ядра, расположенных среди аксонов медиального переднемозгового пучка. Это крупный

Таблица 1.1

Группы ядер гипоталамуса

Передняя группа ядер	Задняя группа ядер	Туберальная группа ядер
Медиальное преоптическое Переднее гипоталамическое Супрахиазматическое Супраоптическое Паравентрикулярное	Вентромедиальное Дорсомедиальное Аркуатное	Заднее гипоталамическое Супрамамиллярное Туберомамиллярное

проводящий путь, посредством которого медиальные гипоталамические ядра связаны с остальными отделами мозга.

Изучение особенностей иннервации показало наличие внутригипоталамических связей между различными ядрами и областями гипоталамуса, что стало возможным благодаря развитию в 1980-е годы нейроанатомических методик, позволивших выявлять короткие безмиелиновые волокна. В то же время, ядра гипоталамуса тесно связаны со многими областями мозга и получают афферентную иннервацию от ствола

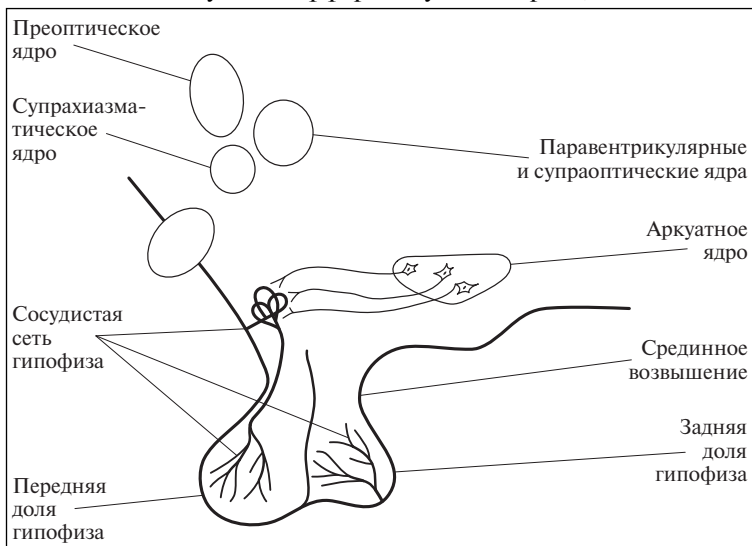


Рис. 1.1. Схема расположения ядер гипоталамуса. СВ – срединное возвышение.

мозга, ретикулярных структур и областей лимбического переднего мозга. Основные афферентные пути вступают в латеральный гипоталамус в составе медиальной проводящей системы переднего мозга; существуют и прямые афферентные пути, исходящие из указанных отделов мозга. Афферентные связи гипоталамуса бывают нисходящими и восходящими. Интерес представляют исследования, показавшие существование прямой связи между сетчаткой глаза и супрахиазматическим ядром у ряда животных, включая обезьян. Не вызывает сомнения существование аналогичного пути у человека, с помощью которого он получает информацию о световых циклах, влияющих на нейроэндокринную регуляцию.

Кроме того, подробно изучены пять основных категорий эфферентных связей гипоталамуса, среди которых непосредственное отношение к нейроэндокринной регуляции менструальной и репродуктивной функции имеют гипоталамические дофаминовые нейроны и гипоталамические пути к нейрогипофизу.

Дофаминовые нейроны располагаются в заднем гипоталамусе и в медиальной зоне (*zona incerta*). От них начинаются аксоны, идущие в перивентрикулярную зону дорзального гипоталамуса и супрахиазматическую зону. Именно здесь они переплетаются с нейронами, продуцирующими гонадотропный рилизинг-гормон (гонадолиберин), что предполагает их участие в центральной регуляции синтеза и секреции гонадотропных гормонов.

Гипоталамические пути к нейрогипофизу (речь идет о среднем возвышении, воронке, средней и задней доле гипофиза) состоят из двух групп нейронов: крупноклеточной и мелкоклеточной нейросекреторных систем (Ben-Jonson N. et al., 1992; Anderson L. et al., 1993).

Установлено, что тела крупноклеточных нейронов, продуцирующие в основном окситоцин и вазопрессин, располагаются в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах. В крупноклеточных нейронах продуцируются и другие пептиды: вазопрессинергические нейроны секретируют опиоиды (дипорфин), а окситоцинергические нейроны — кортикотропный рилизинг-гормон. Некоторые аксоны этой системы заканчиваются в среднем возвышении и секретируют гормоны в портальную систему. Большая же часть окончаний аксонов заканчивается на базальной мембране капиллярного

сплетения задней доли гипофиза (нейрогипофиза), содержит крупные нейросекреторные гранулы, которые мигрируют вниз по аксонам. Нервные окончания располагаются около капилляров задней доли гипофиза среди отростков питуицидов и нервных окончаний, не содержащих секреторных гранул. Выделение нейрогормонов происходит посредством экзоцитоза, когда до нервных окончаний доходят потенциалы действия, деполяризующие терминальные мембраны. При рассмотрении ядер нервного тракта и задней доли гипофиза предложено использовать термин «нейрогипофизарная система», к гормонам которой относятся два нонапептида — вазопрессин и окситоцин.

Нейроны мелкоклеточной нейросекреторной системы берут свое начало в многочисленных гипоталамических ядрах, расположенных в так называемой гипофизотропной зоне между перекрестом зрительных нервов спереди и мамиллярным комплексом сзади. Два компонента этой системы изучены наиболее подробно и непосредственно связаны с регуляцией репродуктивной функции: люлиберин и туберо-гипофизарная дофаминовая система. Нервные окончания мелкоклеточной системы синтезируют нейрогормоны, которые в срединном возвышении поступают в капилляры портальной сосудистой сети и переносятся кровью в переднюю долю гипофиза.

Срединное возвышение (СВ), являющееся составной частью нейрогипофиза, структурно представляет собой переход основания гипоталамуса в ножку гипофиза. В этой области происходит перекрест нервных и гуморальных сигналов, и ее рассматривают как конечный проводящий путь нейрогуморального контроля многочисленных функций передней доли гипофиза. СВ содержит большое количество окончаний гипоталамических и экстрагипоталамических нейронов, модифицированные клетки эпендимального слоя — танициты, выстилающие дно III желудочка и принимающие участие в транспорте гипофизарных гормонов, а также глиальные клетки. В настоящее время накоплена достаточная информация о локализации в СВ аксонов, содержащих различные нейротрансмиттеры и пептиды.

Гипоталамо-гипофизарная область имеет своеобразную сосудистую сеть, которая называется портальной системой и состоит из двух капиллярных сплетений. Первое капилляр-

ное сплетение находится в СВ, откуда сосуды по ножке гипофиза направляются к аденогипофизу, где и образуется второе капиллярное сплетение. Передача информации от гипоталамуса к гипофизу осуществляется через терминалии нервных окончаний, выделяющих нейротрансмиттеры в сосуды портальной системы. Однако, кроме основного кровотока, возможно поступление крови по ножке гипофиза вверх, что обеспечивает обратную связь аденогипофиза с гипоталамусом и возможность поступления гипофизарных гормонов в желудочки и отдаленные отделы мозга.

Считают, что механизмы регуляции секреции гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ) включают в себя нейротрансмиттеры, которые осуществляют быструю межнейронную передачу импульсов. Наиболее изучены в настоящее время такие нейротрансмиттеры, как ацетилхолин, катехоламины, серотонин, гистамин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), дофамин (ДА) и др. Установлено, что нейроны ЦНС продуцируют большое количество биологически активных пептидов, действующих как нейромедиаторы, и нейрогормонов, способных передавать свое действие на периферии. Среди пептидов, выделенных и изученных в последние годы, наиболее интересны опиоиды, эндорфины и энкефалины, которые влияют не только на развитие механизма боли и стрессорных реакций, но и осуществляют регуляцию репродуктивной функции гипофиза путем специфического действия на синтез тропных гормонов аденогипофиза.

Изучению нейрогормонов, выделяющихся в портальную систему, посвящены многочисленные исследования. В настоящее время выделены гипоталамические *рилизинг-стимулирующие факторы (либерины)* и *ингибирующие факторы (статины)*, осуществляющие контроль за функцией гипофиза.

В настоящее время выделено и изучено 5 факторов: тиреолиберин, гонадолиберин, кортиколиберин, соматолиберин, а также соматостатин. Причем непосредственное отношение к регуляции менструальной и репродуктивной функции имеет гонадо- или люлиберин. Эти пептинергические вещества обнаружены не только в гипоталамусе, но и во многих отделах головного и спинного мозга, в вегетативной нервной системе, в эндокринных железах, в желудочно-кишечной системе, в легких, яичниках и плаценте. Установлено, что все эти факторы играют важную роль в регуляции репродуктивной функ-

ции женщины, причем их значение может меняться на протяжении жизненного цикла человека.

Расшифровка структуры и последующий синтез люлиберина группами ученых во главе с A.Shally и R.Guillemin в 1977 г. явились величайшим достижением репродуктологии как в научном, так и клиническом плане. Основным местом секреции ГнРГ являются аркуатные ядра, передний гипоталамус и преоптическая область, откуда он транспортируется к гонадотрофам передней доли гипофиза. По своей природе ГнРГ является декапептидом, причем описаны две его формы – «большая» и «малая»; последняя является активно действующим веществом (Лейкок Дж. и др., 2000; Filliger M. et al., 1996).

Наибольший интерес как для научных исследований, так и для практической гинекологии представляет понимание механизмов, обеспечивающих пульсирующий характер секреции люлиберина и гонадотропных гормонов. В настоящее время общепринятой считается модель, предложенная E.Knobl и соавт. (1980), согласно которой аркуатные ядра гипоталамуса воспроизводят секреторные сигналы с частотой приблизительно 1 импульс в час, что и было названо пульсирующим или цирхоральным ритмом (circhoral – вокруг часа). Эти импульсы имеют определенную амплитуду и вызывают периодическое поступление ГнРГ в портальную систему, стимулируя импульсную секрецию ФСГ и ЛГ клетками аденогипофиза, что, в свою очередь, вызывает морфологические и секреторные изменения в яичниках. В аркуатных ядрах гипоталамуса происходит синхронизация активности нейронов, причем пульсирующий ритм обеспечивается нейромедиаторами: норадреналином, дофамином, серотонином, ацетилхолином, катехолэстрогенами, опиоидами и ГАМК. Особая роль в этих процессах отводится влиянию эндорфинов.

Эта структура, названная «аркуатным» осциллятором, обеспечивает импульсный характер высвобождения люлиберина в портальную систему, последующую импульсную секрецию гонадотропных гормонов, что регистрируется «генератором» импульсов, располагающимся в аркуатных ядрах гипоталамуса.

Экспериментальные и клинические исследования подтверждают существование описанной выше регулирующей системы. Так у обезьян с разрушенной медиобазальной обла-

стью гипоталамуса или после перерезки ножки гипофиза нормальный менструальный цикл восстанавливается после введения лютропина в пульсирующем режиме. У женщин с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью и первичной аменореей, характеризующейся отсутствием собственного пульсирующего ритма секреции гонадолиберина, ФСГ и ЛГ, введение синтетического люлиберина с интервалом 90 мин. приводит к созреванию фолликулов, овуляции и восстановлению лютеиновой фазы цикла.

Установлено, что амплитуда и частота импульсов люлиберина зависит от воздействия катехоламинов и нейропептидов. Тормозящее действие на секрецию рилизинг-фактора оказывают опиоиды. Доказательством этого является резкое повышение секреции люлиберина *in vitro* при блокаде опиоидных рецепторов налоксоном.

Секреция люлиберина по механизму «обратной связи» на уровне гипоталамуса регулируется эстрогенами и прогестероном.

Гипофиз. Эта железа расположена в гипофизарной ямке сфеноидальной кости, имеет овоидную форму и весит 0,5 г. Ямка выстлана складкой твердой оболочки и сверху образует диафрагму с отверстием посередине. Через это отверстие проходит ножка гипофиза. Кровоснабжение гипофиза осуществляется за счет гипофизарных ветвей а. carotis. Венозная сеть представлена короткими сосудами, густо располагающимися на поверхности гипофиза. Железа состоит из 3 долей: передней, задней и промежуточной (средней). Непосредственное отношение к регуляции репродуктивной функции имеет передняя доля, или аденогипофиз (Кэтт К.Дж. и др., 1998; Ven-Jonson N. et al., 1992). Передняя доля содержит несколько типов клеток, которые секретируют свои собственные гормоны:

- гонадотрофы – ЛГ и ФСГ;
- лактотрофы – пролактин (Прл);
- соматотрофы – соматотропный гормон (СТГ);
- кортикотрофы – адренкортикотропный гормон (АКТГ);
- тиреотрофы – тиреотропный гормон (ТТГ).

На сегодняшний день не существует единого мнения о типах клеток, в которых происходит секреция гонадотропных гормонов. Высказывается предположение о существовании двух видов клеток, отдельно секретирующих ФСГ и ЛГ, и не

**Владимир Николаевич Серов,
Вера Николаевна Прилепская,
Тамара Викторовна Овсянникова**

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Главный редактор: *В.Ю.Кульбакин*
Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*
Научный редактор: *Н.Л.Пиганова*
Редактор: *М.Н.Ланцман*
Корректор: *Л.Ю.Шанина*
Компьютерный набор и верстка: *С.В.Шацкая, А.Ю.Кишканов*

ISBN 5-98322-449-2



Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.
Подписано в печать 25.08.08. Формат 84×108/32.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 16,5 п.л.
Гарнитура Таймс. Тираж 2000 экз. Заказ №2285

Издательство «МЕДпресс-информ».
119048, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3
Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63
E-mail: office@med-press.ru
www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ОАО «Типография «Новости»
105005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46