

РОЛЬ ПРОЛАКТИНОМЫ В РАЗВИТИИ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Петров Ю.А., Купина А.Д., Шаталов А.Е.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Пролактинома является доброкачественной опухолью аденогипофиза. На ее долю приходится до 40% всех новообразований гипофиза. У женщин в большинстве случаев обнаруживаются микроаденомы, а у мужчин – макроаденомы, что обуславливает особенности клинических проявлений. Женщины чаще страдают от эндокринных нарушений, вызванных гиперпролактинемией, а у мужчин с большей частотой могут регистрировать неврологические симптомы (такие как битемпоральная гемианопсия, поражение ветвей тройничного нерва, альтернирующий синдром, кахексия, нарушения ритма сна – бодрствования, головная боль – у 80% пациентов с аденомами гипофиза). Опухоль обычно не прогрессирует, только у 5% женщин с микроаденомой впоследствии обнаруживается макроаденома, что также сопровождается проявлением более выраженных нейроэндокринных нарушений. В статье рассмотрены две теории развития лактотропной аденомы гипофиза – теория нарушения гипоталамической регуляции и теория внутреннего дефекта гипофиза. Установлено, что пролактинома в большинстве случаев имеет спорадический характер, однако данная опухоль может носить наследственный характер при мутациях генов MEN1, PRKAR1A и AIP. Эндокринные нарушения при пролактиноме обусловлены избыточным синтезом пролактина, что приводит к нарушению менструального цикла, первичной или вторичной аменорее, галакторее, бесплодию и невынашиванию беременности.

Ключевые слова: пролактинома, гиперпролактинемия, микроаденома, макроаденома, аменорея, бесплодие, синдром поликистозных яичников

THE ROLE OF PROLACTINOMA IN THE DEVELOPMENT OF REPRODUCTIVE DISORDERS

Petrov U.A., Kupina A.D., Shatalov A.E.

FGBOU VO «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Prolactinoma is a benign tumor of the adenohypophysis. It accounts for up to 40% of all neoplasms of the pituitary gland. Microadenomas are found in women in most cases, and macroadenomas in men, which determine the characteristics of clinical manifestations. Women most often suffer from endocrine disorders caused by hyperprolactinemia, and neurological symptoms may be more frequent in men (bitemporal hemianopsia, trigeminal wind damage, alternating syndrome, cachexia, sleep-rhythm disturbances, headache - in 80% of patients with adenomas pituitary gland). The tumor usually does not progress, only 5% of women with microadenoma subsequently have a macroadenoma, which is also accompanied by the manifestation of more pronounced neuroendocrine disorders. The article discusses two theories of the development of pituitary lactotrophic adenoma - the theory of impaired hypothalamic regulation and the theory of the internal defect of the pituitary gland. It has been established that in most cases prolactinoma is sporadic, however, this tumor may be hereditary with mutations of the MEN1, PRKAR1A and AIP genes. Endocrine disorders in prolactinoma are caused by excessive synthesis of prolactin, which leads to disruption of the menstrual cycle, primary or secondary amenorrhea, galactorrhea, infertility and miscarriage.

Keywords: prolactinoma, hyperprolactinemia, microadenoma, macroadenoma, amenorrhea, infertility, polycystic ovary syndrome

Актуальность исследования: пролактинома является одной из самых распространенных опухолей гипофиза и приводит к развитию стойких нейроэндокринных нарушений. При этом у женщин в 3 раза чаще регистрируется лактотропная аденома, чем у мужчин. Данная опухоль может стать причиной нарушения полового созревания и становления репродуктивной системы у девушек-подростков, а в зрелом возрасте у женщин

может привести к различным нарушениям менструального цикла вплоть до развития невынашивания беременности и бесплодия.

Цель работы: анализ источников литературы, посвященных современным представлениям о влиянии доброкачественной опухоли аденогипофиза – пролактиномы на репродуктивное здоровье и фертильность женщин, раскрытие роли нейроэндокринных нарушений в возникновении гинекологических заболеваний и бесплодия у пациенток.

Гипофиз относится к одной из важнейших структур головного мозга и осуществляет нейроэндокринную регуляцию, которая проводится задней долей – нейрогипофизом, промежуточной и передней долей – аденогипофизом. Гипофиз координирует работу внутренних органов (молочных желез, матки, почек), эндокринных желез за счет выработки тропных гормонов, которые действуют на различные органы-мишени: надпочечники, кожу, головной мозг, иммунную систему, яичники и яички, щитовидную железу. Поражение этого важного нейроэндокринного центра приводит к нарушению работы многих органов и систем. Одной из причин может являться развитие доброкачественной опухоли – аденомы, которая способна сдавливать окружающие клетки и вызывать снижение выработки одного или нескольких гормонов или же продуцировать выработку избыточного количества гормонов [1]. Одной из наиболее часто встречающихся опухолей гипофиза является пролактинома.

Пролактинома представляет собой доброкачественную гормонпродуцирующую опухоль, которая развивается из клеток передней доли – пролактотрофов. Аденомы гипофиза являются одними из самых распространенных новообразований гипофиза, составляя до 20% всех опухолей ЦНС. Встречаются с одинаковой частотой у мужчин и женщин, наибольшая частота заболевания наблюдается в зрелом возрасте – 30–50 лет [1]. В свою очередь пролактинома обнаруживается чаще других аденом и составляет примерно 33–40% в структуре всех опухолей гипофиза. По морфологии среди пролактином выделяют микроаденомы, размер которых не превышает 1 см, и макроаденомы – размером более 1 см. Микроаденомы гипофиза выявляются в 1,5–27% случаев. Реже встречаются гигантские аденомы (более 4–5 см) и микроаденомы (до 3 мм), диагностика которых затруднена в связи с малым размером. Также установлено половое различие в морфологии пролактиномы. У женщин чаще обнаруживаются микроаденомы, а у мужчин – макроаденомы. Опухоль обычно не прогрессирует, только у 5% женщин с лактотропной микроаденомой впоследствии обнаруживается макроаденома [2–4].

Наличие пролактиномы у пациентов может сопровождаться возникновением синдрома гиперпролактинемии или протекать скрыто, без ярко выраженных симптомов. Бессимптомное течение по данным аутопсии наблюдается у 12% пациентов. По результатам

различных исследований частота встречаемости пролактинсекретирующей аденомы гипофиза составляет от 10–50 до 100 случаев на 100 тысяч населения [5, 6]. По данным анализа более 1500 пациентов с пролактиномой выявлено более частое возникновение данной опухоли у женщин. У мужчин пролактинома встречалась в 10 случаях на 100 тысяч, у женщин – в 30, при этом пик заболеваемости регистрировался в возрасте 25–34 лет [4]. У детей пролактинома встречается значительно реже [6]. Ее диагностика в детском и подростковом возрасте затруднена ввиду развития нетипичной клинической картины и недостаточной осведомленности врачей. В детском возрасте микроаденомы также чаще обнаруживаются у девочек, чем у мальчиков [2, 6].

Макроскопически лактотропная аденома гипофиза является мягкой, студенистой по консистенции опухолью, так как имеет плохо выраженную соединительную ткань – ретикулин, расположенную между опухолевыми клетками. Пролактинома находится в турецком седле. Макроаденомы в большинстве случаев проходят через его диафрагму и распространяются вверх, где находится *chiasma nervorum opticum*, вызывая ее сдавление и сдавление расположенных рядом черепных нервов. При продолжающемся росте пролактинома может привести к разрушению *sella turcica* и *processus pterygoidei ossis sphenoidale*. Пролактиномы не имеют соединительнотканной капсулы и характеризуются инфильтративным типом роста. Они могут прорасти в кавернозный и клиновидный синусы, вещество головного мозга или твердую мозговую оболочку, то есть возникает инвазивная аденома. Пролактиномы больших размеров чаще бывают инвазивными, чем микро- и пикоаденомы, и в них в большинстве случаев наблюдаются участки некротизированных тканей и кровоизлияния [1]. Пролактинсекретирующие аденомы гипофиза по данным гистологических исследований представляют собой мономорфные полигональные клетки, которые размещаются в виде тяжей. Пролактинома в большинстве случаев обладает низкой митотической активностью, в ней отсутствуют ретикулярные волокна, при окрашивании срезов выявляется ацидофильная или хромофобная (при малом количестве секреторных гранул) цитоплазма [7]. Наличие секреторных гранул позволяет судить об активных белково-синтетических процессах в опухолевых клетках. Данные отклонения помогают отличить лактотропную аденому гипофиза от нормальной передней доли при гистологическом исследовании. При иммуногистохимическом исследовании в секреторных гранулах, расположенных в опухолевых клетках, выявляется гормон пролактин. В клетках пролактином могут возникать дистрофические изменения, которые приводят к отложению в них солей кальция. В зависимости от выраженности нарушений могут образовываться одиночные псаммомные тельца или гипофизарный камень – обширные зоны обызвествления аденомы [1]. Пролактиномы чаще являются гормонпродуцирующими

опухолями, а степень гиперпролактинемии зависит от размера новообразования, но даже небольшие аденомы способны приводить к выраженной гиперпролактинемии [4].

В настоящее время наиболее распространены две теории возникновения лактотропных аденом гипофиза. Согласно теории нарушения гипоталамической регуляции рост опухоли обусловлен повышенной секрецией либеринов гипоталамусом на фоне снижения синтеза и секреции гормонов эндокринных желез, что в конечном итоге приводит к избыточной стимуляции гипофиза и его гиперплазии с последующим возникновением аденомы [8]. Приводить к гиперплазии может недостаточная выработка допамина, оказывающего тормозное воздействие на выработку пролактина, что может наблюдаться при черепно-мозговой травме, нейроинфекциях, вызывающих повреждение воронки гипоталамуса, приеме блокаторов допаминовых рецепторов (галоперидол, пимозид, сульпирид, амисульприд). Допамин – нейромедиатор срединного возвышения гипоталамуса, который по кровеносным сосудам гипоталамо-гипофизарного тракта проникает в гипофиз, где связывается с D₂ рецепторами клеток, синтезирующих пролактин, оказывая супрессивное воздействие по принципу прямой отрицательной связи [9]. В основе теории внутреннего дефекта гипофиза лежат генетические мутации, которые приводят к трансформации нормальных клеток аденогипофиза в опухолевые [8]. В большинстве случаев пролактиномы носят спорадический характер, однако возможна наследственная передача при мутациях гена MEN1, ассоциированного с синдромом множественных эндокринных неоплазий типа 1, при котором обнаруживаются опухоли не только в гипофизе, но и в эндокринной части поджелудочной железы и околощитовидных железах [10, 11]. Также возможно развитие лактотропной аденомы гипофиза при мутации гена PRKAR1A, что проявляется возникновением Carney-комплекса – микронодулярная пигментная дисплазия надпочечников, лентигоноз, миксомы сердца, пятнистая кожная пигментация, крупноклеточные сертолиомы [12]. Обнаружены семейные изолированные аденомы гипофиза, возникающие при мутациях в гене AIP, которые могут приводить к гиперсекреции соматотропного, аденокортикотропного гормонов или пролактина [13].

Наиболее часто пролактинома диагностируется у женщин фертильного возраста, что проявляется гиперпролактинемией и нарушением менструального цикла и служит причиной обращения к врачу акушеру-гинекологу [14]. У мужчин наблюдаются эректильная дисфункция, снижение либидо, олигоспермия и как следствие бесплодие, гинекомастия [15]. В пожилом возрасте вследствие инволюции желез и развития менопаузы (у женщин) гормональные нарушения выражены минимально, что затрудняет диагностику лактотропной аденомы гипофиза [1, 4]. У девочек развиваются первичная или вторичная аменорея, галакторея, ожирение. У мальчиков пролактинома чаще протекает бессимптомно, ее

единственным клиническим проявлением может быть задержка полового созревания [2, 6].

Гиперпролактинемия, возникающая при гормонально-активной аденоме гипофиза, сопровождается нарушением созревания лютеинового тела, снижением выработки прогестерона и уменьшением толщины эндометрия, который достигает 10 мм в конце фазы секреции при норме до 17 мм [16]. Избыток пролактина оказывает воздействие на опиоидные нейропептиды, приводя к повышению количества эндорфинов и энкефалинов – ингибиторных модуляторов, действующих на синтез гонадолиберина в гипоталамусе, а также при данной патологии нарушается чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к эстрогенам. Следовательно, возникает дисбаланс в выработке тропных гормонов, что приводит к снижению синтеза лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ) в гипофизе [14, 15]. Гиперпролактинемия оказывает тормозное воздействие на фолликулогенез в яичниках вплоть до полной потери их функциональной активности, что проявляется бесплодием и невынашиванием беременности [17, 18]. Также пролактин конкурентно ингибирует рецепторы гонадотропного гормона в яичниках, возникают торможение стероидогенеза и снижение уровня эстрогенов. Блокируя рецепторы, пролактин нарушает стимулирующее действие ФСГ на ароматазу P450arom, препятствуя переходу андрогенов в эстрогены. Вследствие уменьшения образования эстрогенов нарушаются созревание фолликулов и развитие лютеинового тела, что приводит к снижению синтеза прогестерона. Нечувствительность рецепторов яичников к ФСГ и ЛГ постепенно делает овуляцию невозможной. Таким способом возникает стойкая гипофункция яичников [16]. Клинически недостаточность лютеиновой фазы проявляется укорочением цикла менее 21 дня, олиго- или полименореей, ановуляторными циклами, галактореей. Также повышенная концентрация пролактина сопровождается снижением либидо и развитием кист, аденом и рака молочных желез (пролактин стимулирует пролиферативные процессы, что наблюдается в физиологической ситуации при беременности) [18]. Гиперпролактинемия приводит к развитию таких неспецифических симптомов, как головная боль, слабость, повышенная утомляемость, торможение нервно-психических процессов, боли в костях и суставах [19].

Таким образом, избыточная концентрация пролактина вызывает нарушения работы репродуктивной системы за счет повреждения всех звеньев регуляции – надгипоталамических структур (нарушение выработки нейропептидов), гипоталамуса (нарушение пиковой выработки гонадолиберина, снижение чувствительности к женским половым гормонам), гипофиза (дисбаланс ФСГ и ЛГ) и яичников (связывание рецепторов ФСГ и ЛГ) [9, 14, 15].

Гиперпролактинемия является причиной развития у пациенток с аденомой гипофиза вторичного синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), который выявляется у 25% женщин,

страдающих бесплодием [15]. Помимо репродуктивных нарушений, при СПКЯ возможно развитие сахарного диабета II типа, дислипидемии, повышается риск заболеваний сердечно-сосудистой системы (риск ИБС в 4 раза выше), рака эндометрия и молочных желез, ожирения [20]. Описанные выше нарушения выработки ФСГ и ЛГ приводят к недостаточности ферментных систем в гранулезных клетках [17]. На фоне растущего уровня ЛГ происходят усиленное образование андрогенов яичниками, гиперплазия тека-клеток и кистозная атрезия фолликулов, что сопровождается развитием постоянных ановуляторных циклов. Одновременно с этим в яичниках отмечаются склерозирование стромального компонента и белочной оболочки, формирование кистозной атрезии фолликулов, то есть возникают органические нарушения. Из-за снижения выработки ФСГ и эстрогенов наблюдается увеличение количества гранулезных клеток, которые вырабатывают ингибин. Таким образом, блокируется выработка ФСГ из-за дисфункции на уровне гипоталамо-гипофизарной системы и под воздействием ингибина, что приводит к относительному повышению уровня ЛГ [9, 21]. В свою очередь снижение ФСГ по принципу обратной связи стимулирует секреторную активность гипоталамо-гипофизарной системы, что приводит к еще большему нарушению баланса ФСГ и ЛГ, и порочный круг замыкается. Нарушаются цирхоральный ритм выработки гонадолиберина, фолликулогенез, отсутствует формирование доминантного фолликула, изменяется направленность стероидогенеза и в итоге возникает хроническая ановуляция [14].

Дисбаланс эстрогенов и андрогенов в организме женщины, развивающийся при синдроме поликистозных яичников, оказывает воздействие на органы и ткани-мишени. Проявлениями гипоестрогемии и гиперандрогемии являются нарушение менструального цикла (олигоменорея, аменорея), гирсутизм, бесплодие, дислипидемия, инсулинорезистентность. В норме большая часть андрогенов находится в связи со стероид-связывающим глобулином, однако при повышении концентрации андрогенов снижается синтез белка-переносчика, увеличивается количество несвязанных гормонов, что обуславливает их воздействие на андрогензависимые ткани: волосяные фолликулы, жировую и мышечную ткань, сальные железы, молочные железы. В жировой ткани андрогены способны переходить в эстрогены, таким путем запускается компенсаторная пролиферация жировой ткани для повышения уровня эстрогенов, что сопровождается развитием дислипидемии и ожирения [9]. У 70% пациенток с ожирением и синдромом поликистозных яичников обнаруживается инсулинорезистентность, которая возникает вследствие блокировки инсулиновых рецепторов с обеих сторон клеточной мембраны эстрогенами и свободными андрогенами. Инсулин оказывает стимулирующее действие на тека-клетки яичников, вызывая усугубление гиперандрогемии. Также при

гиперинсулинемии наблюдается снижение в печени белков, связывающих инсулиноподобного фактора роста 1 и 2, что приводит к гиперандрогенемии и прогрессированию ожирения [22, 23]. Гиперинсулинемия увеличивает риск возникновения у женщин с СПКЯ сахарного диабета II типа [24, 25]. Длительно протекающее заболевание на фоне ожирения повышает вероятность развития гиперпластических процессов в эндометрии матки и аденокарциномы. Пациентки предъявляют жалобы на гирсутизм, гипертрихоз, себорею, акне, в редких случаях – алопецию. Специфическим является HAIR-AN синдром, проявляющийся гиперандрогенемией, бесплодием, ожирением и черным акантозом – участки гиперпигментации в области кожных складок [9, 21].

Заключение. Исходя из всего изложенного можно сделать вывод, что при возникновении пролактиномы гипофиза развиваются стойкие нарушения на уровне репродуктивной системы. Дисбаланс механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, возникающий вследствие гиперпролактинемии, связан с развитием таких патологий, как нарушение становления репродуктивной системы в пубертатный период, ожирение, СПКЯ, что приводит к бесплодию, невынашиванию беременности, нарушению менструального цикла; повышается риск развития кист, аденом и рака молочных желез. Для подтверждения диагноза лактотропной аденомы гипофиза необходимо определить уровень пролактина в сыворотке крови, исключить другие причины гиперпролактинемии, провести магнитно-резонансную томографию. Указывать на опухолевую этиологию гиперпролактинемии могут головная боль, выпадение полей зрения, снижение уровня других тропных гормонов вследствие сдавливания пролактиномой гормонпродуцирующих клеток аденогипофиза. Терапией выбора являются блокаторы дофаминовых рецепторов, которые позволяют нормализовать уровень пролактина, уменьшить размер аденомы и восстановить фертильность. При неэффективности или непереносимости медикаментозного лечения, сохраняющейся компрессии зрительного перекреста, ликворее, апоплексии гипофиза проводятся хирургическое удаление опухоли и/или лучевая терапия.

Список литературы

1. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж. К. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / пер. с англ. Е.А. Коган, Р.А. Серова, Е.А. Том 3. М.: Логосфера, 2016. С. 1254-1257.
2. Hoffmann A., Adelman S., Lohle K., Claviez A., Müller H.L. Pediatric prolactinoma: initial presentation, treatment, and long-term prognosis. *European Journal of Pediatrics*. 2018. Vol. 177.

по. 1. P. 125-132.

3. Лукьянёнок П.И. Концепция динамического наблюдения за пациентами с гиперпролактинемией с позиций магнитно-резонансной томографии и эндокринологии // Международный журнал экспериментального образования. 2015. № 2. С. 177-178.
4. Vilar L., Flesteriu M., Bronstein M.D. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia and Metabologia*. 2014. Vol. 58. no. 1. P. 9-22.
5. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А., Кадашев Б.А., Астафьева Л.И., Шкарубо А.Н., Алексеев С.Н., Фомочкина Л.А. Эндоскопическая эндоназальная хирургия аденом гипофиза (опыт 1700 операций) // Журнал вопросы нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко. 2012. № 3. С. 26-33.
6. Журтова И.Б., Стребкова Н.А. Пролактиномы у детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2011. № 6. С. 120-124.
7. Li J., Stefaneanu L., Kovacs K., Horvath E., Smyth H.S. Growth hormone (GH) and prolactin (PRL) gene expression and immunoreactivity in GH- and PRL-producing human pituitary adenomas. *Irchows Archiv A. Pathological Anatomy and Histology*. 1993. Vol. 422. P. 193-201.
8. Ворожцова И.Н., Павленко О.А., Лукьянёнок П.И., Коновалова Н.А. Пролактинома: этиологические, диагностические и терапевтические аспекты // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24886> (дата обращения: 18.07.2019).
9. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Гинекология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 242-248, 286-310.
10. Мамедова Е.О., Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г., Кузнецов С.Н., Ким И.В., Кузнецов Н.С., Рожинская Л.Я., Тюльпаков А.Н. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 1 и семейный изолированный гиперпаратиреоз // Клиническая медицина. 2015. № 11. С. 73-77.
11. Pekic S., Soldatovic I., Miljic D., Stojanovic M., Doknic M., Petakov M., Popovic V. Familial Cancer Clustering in Patients with Prolactinoma. *Horm Cancer*. 2019. Vol. 10. no. 1. P. 45-50.
12. Мамедова Е.О., Пржиялковская Е.Г., Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г., Дзеранова Л.К., Тюльпаков А.Н. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов // Проблемы эндокринологии. 2014. № 4. С. 51-59.
13. Далантаева Н.С., Дедов И.И. Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза // Ожирение и метаболизм. 2013. № 2 (35). С. 3-10.
14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 338-345, 366-368.

15. Salazar-Lopez-Ortiz C.G., Hernandez-Bueno J.A., Gonzalez-Bárcena D., Lopez-Gamboa M., Ortiz-Plata A., Porias-Cuellar H.L., Rembao-Bojorquez J.D., Sandoval-Huerta G.A., Tapia-Serrano R., Vazquez-Castillo G.G., Vital-Reyes V.S. Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *Ginecologia y Obstetricia de Mexico*. 2014. Vol. 82. no. 2. P. 123-142.
16. Петров Ю.А., Купина А.Д. Влияние неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников на репродуктивное здоровье // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28625> (дата обращения: 15.07.2019).
17. Панарина О.В., Рашидова М.А., Беленькая Л.В., Трофимова Т.А., Шолохов Л.Ф. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // *Acta Biomedica Scientifica*. 2017. № 4 (116). С. 9-14.
18. Molitch M.E. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *European Journal of Endocrinology*. 2015. Vol. 172. no. 5. P. 205-213.
19. Надь Ю.Г. Сочетание гиперпролактинемии и субклинического гипотиреоза // *Медицинский совет*. 2009. № 2. С. 42-44.
20. Галганова А.М., Петров Ю.А. Современные методы диагностики и лечения синдрома гиперпролактинемии у женщин репродуктивного возраста // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27559> (дата обращения: 15.07.2019).
21. Glezer A., Marcello D. Bronstein Prolactinomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2015. Vol. 44. no. 1. P. 71-78.
22. Соснова Е.А. Синдром поликистозных яичников // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016. № 3. С. 116-129.
23. Espinoza E., Sosa E., Mendoza V., Ramirez C., Melgar V., Mercardo M. Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas. *Endocrine Journal*. 2016. Vol. 3. P. 652-659.
24. Блесманович А.Е., Петров Ю.А., Алехина А.Г. Синдром поликистозных яичников: классика и современные нюансы // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2018. Т. 20. № 4. С. 33-37.
25. Петров Ю.А. *Семья и здоровье*. М.: Медицинская книга, 2014. 312 с.