

Мы в ходе проведения шестимесячной заместительной гормональной терапии получили схожие результаты. В течение данного периода времени отмечалось достоверное уменьшение окружности талии ($p = 0,025$), снижение НОМА-IR ($p = 0,017$), лептина ($p = 0,04$), триглицеридов ($p = 0,002$), т. е. данная терапия привела к улучшению параметров МС и увеличению чувствительности к инсулину, что выразилось достоверным снижением уровня HbA1c ($p = 0,008$).

В ранее публиковавшихся работах указывалось положительное влияние андрогензаместительной терапии на состояние костной ткани [10].

В нашем исследовании также отмечено повышение МПК L1-L4 и МПК ЛШБ ($p < 0,05$). А также наблюдалось повышение Т-критерия L1-L4, Т-критерия ПШБ и Т-критерия ЛШБ ($p = 0,03$, $p = 0,004$, $p = 0,012$ соответственно).

Таким образом, гель тестостерона является эффективным препаратом для андрогензаместительной терапии у больных СД 2 типа, позволяющим не только восстановить нормальный уровень тестостерона, но и контролировать ряд клинικο-метаболических показателей, таких как инсулинорезистентность, избыточная масса тела, липидный обмен, а также состояние костной ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Morley, J. The elderly Type 2 diabetic patient: special considerations / J. Morley // *Diabet. Metab.* — 1998. — № 15 (4). — P. 41–46.
2. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factor healthy adult men: The telecom Study / D. Simon [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — № 82 (2). — P. 682–685.
3. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control / J. Romeo [et al.] // *J. Urol.* — 2000. — № 163 (3). — P. 788–791.
4. The pituitary-gonadal axis and health in elderly men: a study of men born in 1913 / G. Tibblin [et al.] // *Diabetes.* — 1996. — № 45 (11). — P. 1605–1609.
5. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study / D. Simon [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1997. — № 82(2). — P. 682–685.
6. Chen, R. Y. Relative androgen deficiency in relation to obesity and metabolic status in older men / R. Y. Chen, G. A. Wittert, G. R. Andrews // *Diabetes Obes Metab.* — 2006. — № 8(4). — P. 429–435.
7. Effects of androgen therapy on adipose tissue and metabolism in older men / E. T. Schroeder [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2004. — № 89(10). — P. 4863–4872.
8. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes / D. Kapoor [et al.] // *Eur J Endocrinol.* — 2006. — № 154(6). — P. 899–906.
9. Do reproductive hormones modify insulin sensitivity and metabolism in older men? A randomized, placebo-controlled clinical trial of recombinant human chorionic gonadotropin / P. Y. Liu [et al.] // *Eur J Endocrinol.* — 2003. — № 148(1). — P. 55–66.
10. Oral Testosterone Supplementation Increases Muscle and Decreases Fat Mass in Healthy Elderly Males With Low-Normal Gonadal Status / G. A. Wittert [et al.] // *J Gerontol Series Biol Sci Med Sci* — 2003. — № 58. — P. 618–625.

Поступила 29.04.2010

УДК 616.441-006:618.19-006

СОЧЕТАННАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗ (обзор литературы)

И. А. Васюхина

Республиканский научно практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Представлены современные данные о возможных взаимосвязях между функциональным состоянием щитовидной железы и формированием дисгормональных заболеваний молочной железы.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, функциональное состояние щитовидной железы, мастопатия, дисгормональные заболевания молочной железы.

COMBINED BENIGN THYROID AND MAMMARY GLANDS PATHOLOGY (literature review)

I. A. Vasiukhina

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Present-day data of possible correlations between functional status of thyroid gland and dysgormonal hyperplasia of mammary gland are presented in this article.

Key words: thyroid hormones, functional status of thyroid gland, mastopathy, mammary gland dysgormonal disease.

Заболевания щитовидной железы относятся к числу наиболее часто встречающихся в клинической практике эндокринных расстройств. Щитовидная железа является одним из органов нейроэндокринной системы, оказывающим значи-

тельное влияние на разнообразные физиологические и клеточные функции, включая рост, развитие и обмен веществ в целом [1]. По данным ВОЗ, только за последние пять лет абсолютный прирост вновь выявленных заболева-

ний щитовидной железы в экономически развитых странах составил 51,8 % среди женщин и 16,7 % среди мужчин. Известно, что все формы заболеваний щитовидной железы встречаются у женщин в 4–5 раз чаще, чем у мужчин, что в первую очередь требует внимания в плане здоровья последующих поколений. Последние годы ознаменовались ростом распространенности как тиреоидной патологии, так и сочетанной с ней патологии органов репродуктивной системы [2].

Взаимоотношения между щитовидной и молочной железами в разные возрастные периоды, уровень связи, на котором они осуществляются, привлекают внимание многих исследователей. Молочные железы как составляющая часть репродуктивной системы женского организма являются органами-мишенями для активного воздействия половых стероидных гормонов яичников, тропных гормонов гипофиза и опосредованно — гормонов других эндокринных желез. Среди различных гормонально-зависимых заболеваний репродуктивной сферы доброкачественное поражение молочных желез встречается наиболее часто. Единой терминологии и точной статистики распространенности доброкачественных заболеваний молочных желез до сих пор нет. В отечественной литературе для определения данной патологии обычно применяют термин «мастопатия» [3]. В зарубежной литературе часто используется термин «доброкачественная болезнь груди» [4]. Мастопатия (по определению ВОЗ, 1984) — это фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся нарушением соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений в тканях молочной железы. При клиническом исследовании проявления мастопатии обнаруживаются более, чем у 20 % женщин. При маммографическом, эхографическом и гистологическом исследованиях проявления мастопатии обнаруживаются более, чем у 50 % женщин. Частота мастопатии достигает максимума к 45 годам и снижается в пременопаузальном и постменопаузальном возрасте [3, 4].

В настоящее время не выявлено ни одного специфического фактора риска развития мастопатии, поскольку данная патология — мультифакториальная и связана как с генетической предрасположенностью и возрастом, так и с влиянием окружающей среды. Установлен целый ряд параметров, характеризующих индивидуальную предрасположенность женщины к формированию мастопатии. Среди основных факторов, существенно увеличивающих риск развития заболеваний молочных желез, рассматривают наследственность, нейроэндокринные изменения,

возрастной период, характер питания, психоневрогенный статус и ряд других [5, 6].

Одним из лидирующих патогенетических механизмов развития мастопатии является гормональный дисбаланс. В последние годы в литературе чаще употребляется термин «дисгормональные заболевания молочных желез», что в большей степени отражает суть происходящих процессов и объясняет возрастание интереса к данной проблеме со стороны как гинекологов, так и эндокринологов [5, 7, 8].

Актуальность проблемы дисгормональных заболеваний молочной железы обусловлена как высокой частотой их в популяции, так и тем, что некоторые пролиферативные формы с гиперплазией эпителия рассматриваются в качестве факторов повышенного риска развития рака молочной железы. Риск развития рака молочной железы на фоне мастопатии увеличивается в 4–9 раз, а согласно данным Dupont W. (1997), даже в 37 раз, причем частота малигнизации возрастает при кистозных изменениях, кальцификации, а также при пролиферативных процессах в эпителии, выстилающем протоки и стенки кист. Birkhauser M. (1997), Jardines L. (1999), Asbell S. (1999) отмечают, что рак молочной железы при пролиферативной форме мастопатии развивается в 7–14 раз чаще, а при локализованной с явлениями пролиферации — в 25–30 раз чаще, чем при других патологических состояниях молочных желез [6, 8–11].

Согласно мнению большинства ученых (Sitruk-Ware R., 1986; Бурдина Л. М., 1996; I. Russo., I. H. Russo, 1996; Birkhauser M., 1997; Dupont W., 1998), решающая роль в развитии мастопатии отводится нарушениям со стороны репродуктивной системы, которые проявляются прогестерондефицитными состояниями на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении. Однако очевидно, что как и для многих тканей-мишеней половых гормонов решающую роль играет не только и не столько абсолютная концентрация гормонов в крови, даже в свободной форме, сколько состояние рецепторов половых стероидов в ткани железы, а также особенности локального метаболизма гормонов [5, 8, 12–15].

Влияние тиреоидного статуса на молочные железы. Немаловажную роль в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы играют гормоны щитовидной железы. Действие тиреоидных гормонов, основных регуляторов метаболических процессов на уровне ядра клеток, наиболее активно проявляется в формировании железистого аппарата и стромы молочных желез. Под их влиянием в молочной железе регулируется уровень рецепторов эпидермального ростового фактора, который стимулирует процессы пролиферации эпителиальных клеток и гормо-

зит их функциональную дифференцировку. Однако окончательно непосредственное их влияние на морфофункциональное состояние молочных желез не изучено [16, 17].

Большинство авторов сходятся в определении опосредованного влияния измененного тиреоидного статуса на различные уровни регуляции функционального и морфологического состояния молочных желез. На первое место в осуществлении этого влияния выходит функциональное взаимодействие систем гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа и гипоталамус – гипофиз – гонады. Высшими звеньями многоступенчатой системы эндокринной регуляции являются центральная нервная система, действующая посредством нейростероидов, нейротрансмиттеров и нейропептидов, и гипоталамус, влияющий на нижележащие структуры посредством выработки либеринов и статинов [8, 15, 18].

Взаимосвязь между тиреоидными и гонадными осями. Функция половой и тиреоидной систем регулируется тропными гормонами передней доли гипофиза: лютеинизирующим гормоном (ЛГ), фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), пролактином, тиреотропным гормоном (ТТГ), которые, в свою очередь, находятся под влиянием гипоталамо-корковой синхронизирующей системы [1, 18–21]. Рассматривая механизмы взаимодействия тиреоидной и репродуктивной систем, а также пути их совместного влияния на состояние молочной железы, можно выделить несколько основных моментов.

Дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы может привести к изменению уровня гонадотропных гормонов и пролактина. Это обусловлено сходством структуры гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ) и ТТГ, представляющих собой сложные гликопротеины, состоящие из двух субъединиц. Интересен тот факт, что структура α -субъединицы ЛГ, ФСГ и ТТГ совпадает, а β -субъединица специфична для каждого гормона и определяет его лютеинизирующую, фолликулостимулирующую или тиреотропную активность только после соединения с α -субъединицей. Обнаруженное сходство позволило сделать заключение о возникновении этих гормонов из одного общего предшественника и, соответственно, о возможности воздействия изменений содержания одних на другие. Известно, что α -субъединица, идентичная в гонадотропных и тиреотропных гормонах, защищает β -субъединицу от действия протеолитических ферментов, а также облегчает транспортировку ее из гипофиза к периферическим тканям-мишеням, то есть в определенной степени обуславливает биологическую активность гормонов. Значение этого факта чрезвычайно важно, так как известно, что дисфункция того или иного звена эндокринной системы определяется не

только гипер- или гипопродукцией гормонов, но и снижением их биологической активности на фоне нормального содержания в сыворотке крови [7].

Тиреолиберин в регуляции функции щитовидной и молочной желез. В последние годы исследованиями *in vitro* и *in vivo* доказано, что гипоталамический тиреолиберин (ТЛ) является потенциальным стимулятором высвобождения гипофизом не только ТТГ, но и пролактина. Хотя механизмы рилизингового воздействия ТЛ на тиреотрофы и лактоотрофы различны (под воздействием ТЛ происходит стимуляция синтеза тиреотрофами ТТГ и его выброс, а лактоотрофами — выброс уже синтезированного ранее под воздействием других медиаторов пролактина), концентрации циркулирующих в сыворотке крови тироксина и трийодтиронина определяют уровень пролактина по механизму обратной связи путем влияния на выработку ТЛ.

Увеличение содержания трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) выше нормы оказывает ингибирующее влияние на уровень пролактина. Сниженные же уровни T_3 и T_4 в плазме (например, при первичном гипотиреозе) повышают индуцированное ТЛ высвобождение пролактина и, соответственно, обуславливают развитие гиперпролактинемических состояний. Не исключено, что тиреолиберин оказывает свое стимулирующее влияние на секрецию пролактина и через повышение экспрессии генов пролактолиберина и рецепторов к нему непосредственно в аденогипофизе. Состояние гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе получило название синдрома Ван-Вика-Хенесса-Росса. Адекватная заместительная терапия гипотиреоза тиреоидными гормонами в такой ситуации приводит к нормализации секреции пролактина [1, 22, 23].

Влияние пролактина на пролиферативные процессы в молочных железах. В гормональной регуляции морфофункциональных изменений молочной железы пролактин играет значительную роль. Пролактин обладает четким ростостимулирующим эффектом, индуцирует образование собственных рецепторов в молочных железах, что приводит к росту эпителиальных клеток. В синергизме с другими гормонами он контролирует не только формирование, но и функциональную активность молочных желез, стимулируя лактацию [24]. Лактогенный эффект пролактина резко усиливается после родов, т. е. на фоне физиологического снижения уровня эстрогенов и прогестерона. Патологическое повышение уровня пролактина, приводящее к усилению образования соединительной ткани и дилатации молочных протоков, может явиться причиной напряжения, болезненности, увеличения объема молочных желез [8]. Среди изученных к настоящему времени

причин развития дисгормональных процессов в молочной железе может быть не только абсолютное повышение уровня пролактина, но и нарушение ритма его суточной секреции.

Влияние метаболизма половых стероидов при тиреоидных дисфункциях. Помимо влияния на секрецию пролактина, тиреоидные гормоны способны воздействовать на состояние молочных желез, изменяя уровень половых гормонов. В норме циклические изменения уровней половых стероидных гормонов в течение менструального цикла влияют на морфофункциональное состояние молочных желез [16, 25]. Способность гормонов щитовидной железы изменять уровень половых стероидов обусловлена их воздействием на белоксинтезирующую функцию печени и стимулированием выработки в печени секс – гормон – связывающий глобулина (SHBG) [2]. Этот белок обладает способностью связывать эстрадиол, тестостерон и 5-дегидротестостерон.

При тиреотоксикозе увеличение концентрации тиреоидных гормонов приводит к многократному повышению концентрации SHBG. Соответственно, повышение гормонсвязывающей способности плазмы обуславливает снижение скорости метаболического клиренса (СМК) — время выведения тестостерона из организма составляет 50 % от нормы, возрастание общей концентрации тестостерона в плазме и ускорение его превращения в андростендиол. Клинических признаков гиперандрогении при этом, как правило, не наблюдается, так как вышеуказанные гормоны находятся в связанном состоянии за счет высокого уровня SHBG. Данное состояние сопровождается активацией экстрагонадного превращения тестостерона в андростендиол, андростендиола в эстрон и эстрона в эстрадиол. Развивающаяся при этом гиперэстрогемия по механизму обратной связи приводит к снижению концентрации ФСГ. В условиях дефицита ФСГ уменьшается чувствительность тканей яичников к ЛГ, что приводит к снижению уровня прогестерона. Снижение прогестерона, в свою очередь, приводит к повышению секреции ЛГ. Повышению уровня ЛГ способствует также снижение уровня свободного тестостерона. Такое сочетанное повышение уровня эстрона и эстрадиола на фоне снижения уровня прогестерона при гипотиреозе приводит к развитию пролиферативных процессов в органах-мишенях, олиго- и опсоменорее, дисфункциональным маточным кровотечениям [2, 4, 8, 26].

В молочной железе уменьшение антиэстрогенного влияния прогестерона в сочетании с гиперэстрогемией также ведет к пролиферативным изменениям. Интерес вызывает тот факт, что, несмотря на частое присутствие мастопатии

у больных тиреотоксикозом женщин, она характеризуется относительно доброкачественным течением с преобладанием диффузных форм в сочетании с нивелированием и даже нередко полным отсутствием клинических проявлений мастопатии после купирования гипертироза.

При гипотиреозе в условиях дефицита тиреоидных гормонов снижается уровень SHBG и возрастает, соответственно, СМК тестостерона. Как следствие, ускоряется превращение андростендиола в тестостерон и далее тестостерона в эстрадиол. При гипотиреозе изменяется и метаболизм эстрадиола: вместо нормального 2-гидроксилирования с образованием активных катехолэстрогенов происходит преимущественно 16-гидроксилирование с образованием эстриола. Эстриол, являясь наименее активной фракцией эстрогенов, не обеспечивает адекватного механизма обратной связи в регуляции секреции гонадотропинов, что приводит к снижению концентрации ЛГ и ФСГ. Клинически это проявляется хронической ановуляцией, дисфункциональными кровотечениями или даже развитием гипогонадотропной аменореи при гипотиреозе. Со стороны молочной железы данное состояние, сопровождающееся дефицитом прогестерона на фоне относительной гипоэстрогемии (снижение уровня метаболически активных фракций эстрогенов), приводит к развитию инволютивных процессов, связанных как с изменением состояния рецепторов к половым стероидам, так и с особенностями местного гормоногенеза [2, 8, 22].

Воздействие пролактина на ткань молочной железы достигает своего максимума при снижении уровня эстрогенов и прогестиннов. Таким образом, при гипотиреозе можно ожидать суммирования двух эффектов: изменения секреции пролактина вследствие центральных механизмов и формирования фона наибольшей чувствительности к гиперпролактинемии за счет дефицита половых стероидов.

Нарушение механизма синтеза половых стероидов при гипотиреозе сходны с таковыми в перименопаузе. Известно, что именно на этот период приходится выявление более 60 % случаев рака молочной железы. С учетом этого можно утверждать, что гипотиреоидное состояние как своеобразная модель гормональных изменений в репродуктивной системе, характерных для менопаузы, является более опасным с точки зрения злокачественного перерождения в ткани молочной железы, чем гипотиреоз.

Кроме того, гормональные сдвиги при гипотиреозе, приводящие к нарастанию массы тела, развитию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, способствуют развитию мастопатии, что связано со стимулирующим действием инсулина, который имеет собственные

рецепторы на клетках эпителия долек и стимулирует их пролиферацию [16, 20]. Инсулинорезистентность ассоциирована со старением. Нейроиммуноэндокринные механизмы инсулинорезистентности — зависимое от возраста снижение продукции гормона роста, кетостероида-дигидроэпиандростерона сульфата (DHEAS), эпифизарного гормона — мелатонина наряду с прогрессированием феномена лептинорезистентности [27]. По данным С. Ю. Чуриевой (2009), для пациенток с метаболическим синдромом (в основе его развития лежит феномен инсулинорезистентности) как подросткового (в 48 % случаев), так и репродуктивного возраста (в 63 % случаев) характерен перименопаузальный тип строения и фиброз железистой ткани молочных желез, диагностируемый при ультразвуковом исследовании [28].

Местные факторы в генезе мастопатии.

В категорию местных факторов отнесены различные процессы, происходящие непосредственно в молочной железе. Патогенное влияние местных факторов может быть обусловлено нарушениями микроциркуляции в отдельных участках ткани молочной железы и, как следствие, ишемическими изменениями, стимулирующими избыточную пролиферацию. Аналогичные изменения, вероятно, происходят в результате длительного течения воспалительных процессов.

Как известно, любое воспаление своим исходом имеет пролиферацию, при определенных условиях приобретающую фибротический характер. Лимфоцитарная инфильтрация, возникающая на фоне хронического воспаления, приводит, с одной стороны, к усилению локального цитотоксического влияния, которое на определенных этапах носит характер аутоиммунной агрессии. С другой стороны, возникают предпосылки к нарушению местнотканевого клеточного гомеостаза. Особое значение имеют так называемые тканевые факторы роста. Факторы роста — это биологически активные вещества, стимулирующие или ингибирующие дифференцировку клеток, они являются основными переносчиками митогенного сигнала деления клеток. Под действием факторов роста ткань получает стимул к пролиферации, которая возникает вследствие усиленного деления клеток. Выделяют несколько факторов роста. Наиболее мощным из них, обладающим онкогенным эффектом в эстрогензависимых тканях (молочные железы, эндометрий), является эпидермальный фактор роста (EGF). Аналогичным эффектом обладают трансформирующие факторы роста (α -TGF и β -TGF). Инсулиноподобные факторы роста I и II (IGF) в большинстве своем находятся в крови в связи со специальным белком, синтез которого регулируется инсулином. Таким обра-

зом, сахарный диабет, ожирение, заболевания печени и прочие состояния, сопровождающиеся нарушением выработки инсулина и IGF, снижением чувствительности тканей к инсулину, могут приводить к изменению активности IGF и опосредованно влиять на местный тканевой рост в молочных железах. Кроме того, выделяют еще сосудистый эндотелиальный фактор роста и ингибин, вырабатываемый в клетках гранулезы фолликула [27].

Возможно, влияние уровня тиреоидных гормонов на состояние молочных желез может осуществляться и через центральную и вегетативную нервную системы. Есть данные о том, что снижение уровня стрессовых гормонов, характерных для гипотиреоза, способствует возрастанию тяжести патологического процесса в молочной железе [20].

Особенности периферической конверсии тиреоидных гормонов при онкопатологии молочной железы. По мнению ряда авторов [29], одним из метаболических аспектов взаимодействия между щитовидной и молочными железами является периферический обмен йода и тиреоидных гормонов. Фундаментальные исследования по изучению роли йода и периферического обмена тиреоидных гормонов в молочной железе показали снижение экспрессии 5-дейодиназы 1 типа (D-1) в клетках рака молочной железы. Тип 1 (D-1) и тип 2 (D-2) 5-дейодиназ катализируют периферическую конверсию прогормона щитовидной железы тироксина в активную форму — трийодтиронин. В норме экспрессия D-1 происходит в таких органах, как печень, почки, щитовидная железа и лактирующая молочная железа. Образование этого фермента регулируется органно-специфическим образом посредством множества факторов, таких как углеводы, трийодтиронин, тиреотропин и катехоламины. Однако в экспериментальных работах было показано, что при некоторых типах рака груди экспрессия D-1 оказывается сниженной, утерянной или регулируемой другими компонентами. При исследовании экспрессии и регуляции 5-дейодиназ в двух линиях злокачественных клеток — MCF-7 (чувствительная к действию гормонов яичников) и MDA-MB-231 (нечувствительная к действию гормонов яичников) — было выявлено, что для клеток MCF-7 характерна активная экспрессия D-1 (приблизительно 10 пмоль I (-)/мг белка в час), которая стимулируется при назначении ретинола ацетата (витамина А), но не трийодтиронина или агониста β -адренорецепторов изопротеренола. В клетках MDA-MB-231 активность дейодиназ не подвергается изменению ни одним из указанных выше видов лечения. Полученные результаты подтверждают предположение о том, что экспрессия D-1 может

являться дифференциальным маркером чувствительной к эстрогенам злокачественной ткани молочной железы [11].

В последнее время проведен ряд исследований, посвященных изучению экспрессии рецепторов к Na(+)/I(-) симпортеру (NIS) на клетках инфильтрирующего протокового рака молочной железы. Функция данного мембранного белка, являющегося медиатором транспорта йода в клетки, хорошо изучена для щитовидной железы [30, 31]. NIS также обнаружен в клетках лактирующей молочной железы и клетках опухолевой ткани рака молочной железы. Среди обследованных 50 пациенток с инвазивным протоковым раком молочной железы NIS-экспрессия была обнаружена в 45 (90 %) случаях [26].

Таким образом, по данным исследований, в частности, о влиянии тиреоидного статуса на молочные железы, взаимосвязи между тиреоидной и гонадными осями, изменении метаболизма стероидов при различных функциональных состояниях щитовидной железы, особенностях периферической конверсии тиреоидных гормонов, имеется взаимосвязь между патологией щитовидной и молочной желез [5, 17, 29, 32–34]. Однако недостаточное изучение механизма прямой взаимосвязи сочетанной патологии, а также то, что большинство исследователей, изучающих сочетанную патологию щитовидной и молочной желез, акцентируют внимание только на проблему рака молочной железы и не касаются доброкачественных заболеваний молочной железы, указывает на необходимость более активно заниматься разработкой данной проблемы, представляющей высокий научный интерес.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Болезни щитовидной железы; пер. с англ. / Под ред. Л. И. Бравермана. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
2. Татарчук, Т. Ф. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, А. О. Исламова // Эндокрин. гинекология. — Киев: Заповіт, 2003. — С. 200–216.
3. Ильин, А. Б. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин: метод. рек. / А. Б. Ильин, Ю. В. Цвелев, В. Г. Абашин. — СПб., 2005. — С. 78–84.
4. Guray, M. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management / M. Guray, A. A. Sahin // *Oncologist*. — 2006. — Vol. 11. — P. 435–449.
5. Гилязутдинов, И. А. Дисгормональные заболевания молочных желез / И. А. Гилязутдинов, Г. В. Хамитова // *Маммология*. — 1998. — № 4. — С. 15–19.
6. Летягин, В. П. Мастопатия / В. П. Летягин // *Рус. мед. журн.* — 2000. — Т. 8, № 11. — С. 52–67.
7. Репродуктивная эндокринология: В 2 т.; пер. с англ. / Под ред. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.
8. Татарчук, Т. Ф. Дисгормональные заболевания молочных желез в практике гинеколога-эндокринолога / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко, Н. В. Рось // *Эндокрин. гинекология*. — Киев: Заповіт, 2003. — С. 147–180.
9. Макаренко, Н. П. Мастопатия: лекция / Н. П. Макаренко // *Рус. мед. журн.* — 1999. — Т. 7, № 10. — С. 67–78.
10. Омьянская, А. И. Дифференциальная диагностика и лечебная тактика при дисгормональной гиперплазии молочной железы / А. И. Омьянская // *Маммология*. — 1993. — № 2. — С. 22–23.
11. Dupont, W. P. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease / W. P. Dupont, D. L. Page // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — № 312. — P. 146–451.
12. Гилязутдинов, И. А. Доброкачественные опухоли молочных желез / И. А. Гилязутдинов // *Маммология*. — 1999. — № 2. — С. 4–7.
13. Гилязутдинов, И. А. Опухоли гормонально-зависимых и гормонопродуцирующих органов / И. А. Гилязутдинов, Р. Ш. Хасанов. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 464 с.
14. Дильман, В. М. Эндокринологическая онкология: рук-во для врачей / В. М. Дильман. — 2-е изд., перераб. и доп. — Л.: Медицина, 1983. — 408 с.
15. Серов, В. Н. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, В. Н. Пшеничникова. — М.: Русфармамед, 1995. — 457 с.
16. Секретирующие молочные железы и галакторея / С. М. Шихман [и др.]. — Барнаул, 2001. — С. 115–121.
17. Hormonal therapy in oncologic treatment: pathogenic hypotheses and interactions between thyroid and breast pathologies / D. Parmeggiani [et al.] // *Tumori*. — 2003. — Jul-Aug. 89 (Suppl. 4). — P. 215–219.
18. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы при эутиреоидной гиперплазии щитовидной железы / Н. Т. Старкова [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. — 1991. — № 3. — С. 6–7.
19. Балаболкин, М. И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: рук-во / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремская. — М.: Медицина, 2002. — 752 с.
20. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н. Т. Старковой. — СПб.: Питер, 1996. — 544 с.
21. Трошина, Е. А. Синдром эутиреоидной патологии желез / Е. А. Трошина, Ф. М. Абдулхабирова // *Проблемы эндокринологии*. — 2001. — Т. 47, № 6. — С. 42–46.
22. Левченко, И. А. Субклинический гипотиреоз: обзор литературы / И. А. Левченко, В. В. Фадеев // *Проблемы эндокринологии*. — 2002. — № 2. — С. 76–82.
23. Реакция пролактина и ТТГ в функциональных пробах у больных первичным гипотиреозом на фоне гиперпролактинемии / Т. О. Чернова [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. — 1994. — № 1. — С. 44–48.
24. Бурдина, Л. М. Влияние нейроэндокринной патологии на состояние женщин репродуктивного возраста / Л. М. Бурдина // *Маммология*. — 1999. — № 1. — С. 28–42.
25. Бухман, А. И. Характеристика состояния молочных желез у эндокринных больных до и после лечения / А. И. Бухман // *Маммология*. — 1995. — № 4. — С. 17.
26. Expression of the Na(+)/I(-) symporter in invasive ductal breast cancer / L. Rudnicka [et al.] // *Folia Histochem. Cytobiol.* — 2003. — № 41(1). — P. 37–40.
27. Данилова, Л. И. Феномен инсулинорезистентности в клинической практике: механизмы формирования и возможности коррекции / Л. И. Данилова // *Лечебное дело*. — 2009. — № 2 (6). — С. 29–40.
28. Чубриева, С. Ю. Метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. .. д-ра мед. наук: 14.00.16. / С. Ю. Чубриева. — СПб, 2009. — 42 с.
29. Smyth, P. P. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease / P. P. Smyth // *Biofactors*. — 2003. — № 19 (3–4). — P. 121–130.
30. Данилова, Л. И. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания / Л. И. Данилова. — Минск-Нагасаки, 2005. — 470 с.
31. Данилова, Л. И. Проблемные вопросы хронического йодного дефицита и его профилактики / Л. И. Данилова // *Весті НАН Беларусі: Сер. мед. навук.* — 2006. — № 3. — С. 12–16.
32. Ахмедова, Ш. А. Мастопатия у женщин с тиреотоксикозом: матер. III Всерос. тиреологического конгресса «Диагностика и лечение узлового зоба» / Ш. А. Ахмедова, Т. Х.-М. Хашаева, С. А. Абусуев — М., 2004. — С. 83.
33. Патология щитовидной железы как один из факторов развития мастопатии / Е. Б. Кравец [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2004. — № 1. — С. 110–115.
34. Garcia-Solis, P. 5'Deiodinase in two breast cancer cell lines: effect of triiodothyronine, isoproterenol and retinoids / P. Garcia-Solis, C. Aceves // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2003. — Mar. 28. — Vol. 201 (1–2). — P. 25–31.

Поступила 17.03.2010