

1 раза в год. Большинство больных (80,95%) знают уровень своего АД и измеряют его регулярно (35,71%) или в случае плохого самочувствия (47,62%). Что же касается уровня холестерина и триглицеридов в крови, то лишь 33,33 и 7,14% больных соответственно в той или иной мере осведомлены об этом. Из числа тех, кто знает свой уровень холестерина в крови, более половины (52,71%) оценивают его неверно. В то же время 42,86% пациентов уверены в том, что имеют повышенный уровень холестерина в крови. Большинство пациентов с ожирением (76,19%) до поступления в нашу клинику ни разу не определяли содержание холестерина в крови и лишь 14,29% делают это хотя бы раз в несколько лет. Только 9,52% больных с ожирением ранее когда-либо подсчитывали калорийность съеденной пищи и 11,91% знают, сколько килокалорий в сутки они должны употреблять с учетом пола, возраста и физической нагрузки. При ответе на вопрос анкеты все больные согласны с тем, что нужно заниматься профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний до того, как они развились, т. е. проводить коррекцию факторов риска. Однако реально лечить ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию согласны лишь 35,71% кардиологических больных, 16,67% ссылаются на нехватку времени, а 47,62% — на отсутствие необходимых для этого знаний.

Необходимо отметить, что основная цель школы для больных с избыточной массой тела — не просто передача информации, а формирование основной мотивации на лечение и самоконтроль, формирование у больных новых психологических установок, постепенный переход к правильному питанию, увеличение физической активности в сочетании с изменением образа жизни, а главное, понимание их личной ответственности за лечение.

Заключение

Результаты наблюдений позволяют сделать вывод о том, что у пациентов удалось сформировать мотивацию на снижение массы тела и коррекцию метаболических расстройств. Это является определяющим фактором в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, инвалидности, улучшения качества жизни и увеличении продолжительности жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Целековская А. А. // Тер. арх. — 2001. — № 8. — С. 66–69.
2. Дедов И. И., Бутрова С. А., Савельева Л. В. Обучение больных с ожирением. — М., 2001.
3. Дмитриев А. Н. Ожирение и метаболический синдром. — Екатеринбург, 2001.
4. Мельниченко Г. А., Пышкина Е. А. // Тер. арх. — 2001. — № 12. — С. 5–8.
5. Соколов Е. И. // Тер. арх. — 2002. — № 1. — С. 40–43.
6. Brown W. V. // Diabetes Obes. Metab. — 2000. — Vol. 2. — Suppl. 2. — P. S11–S18.
7. Colditz G. A., Willett W. C., Rotnitzky A., Manson J. E. // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P. 481–486.
8. Fruhbeck G. // Eur. J. Clin. Nutr. — 2000. — N 3. — P. 272.
9. Grundy S. M. // Am. J. Cardiol. — 1999. — Vol. 83, N 9B. — P. 25F–29F.
10. Grundy S. M. // Circulation. — 2002. — Vol. 105, N 23. — P. 2696–2698.
11. Hauner H. // Eur. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 56. — Suppl. 1. — P. S25–S29.
12. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 4. — P. 683–689.
13. Krahulec B., Raslova K. // Vnitř. Lek. — 1995. — N 2. — P. 151–155.
14. Ramos F., Baglivo H. P., Ramirez A. J., Sanchez R. // Curr. Hypertens. Rep. — 2001. — N 2. — P. 100–106.
15. Scheen A. J., Luyckx F. H. // Acta Chir. Belg. — 1999. — N 3. — P. 135–139.
16. Stern M. // Metabolism. — 1995. — Vol. 44. — Suppl. 3. — P. 1–3.
17. Tamar O., Sestier F., Levy E. // Can. J. Cardiol. — 2000. — N 6. — P. 779–789.
18. Wolf A. M., Colditz G. A. // Am. J. Clin. Nutr. — 1996. — Vol. 66. — P. 466–469.

Поступила 16.09.02

© Т. В. СЕМИЧЕВА, Т. Д. БАКАНОВА, 2004

УДК 616.681-008.64-079.4:616-007.12

Т. В. Семичева, Т. Д. Баканова

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЙ ЗАДЕРЖКИ ПУБЕРТАТА И ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА У МАЛЬЧИКОВ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Задержка пубертата — отсутствие признаков полового развития у подростков. Целью работы явились изучение клинических критериев диагностики конституциональной задержки пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма и оценка диагностической значимости теста с синтетическим аналогом ЛГ-РГ суточного действия бусерелином в дифференциальной диагностике этих состояний. Обследовано 52 подростка в возрасте от 13,5 до 15,5 лет, не имевших клинических и гормональных признаков начала полового созревания, 5 из этих пациентов имели аносмию, что позволило предположить у них синдром Кальмана (вторичный гипогонадизм). Всем пациентам проведена стимуляционная проба с бусерелином. У 7 пациентов (1-я группа), в том числе у 5 с аносмией, максимальное повышение уровня ЛГ в ответ на стимуляцию было ниже пубертатного значения (< 8 Ед/л). У остальных 45 подростков максимальное повышение уровня ЛГ достигало пубертатных значений и колебалось от 11,2 до 50,1 Ед/л, что позволило диагностировать у них транзиторную задержку пубертата (2-я группа). Все пациенты наблюдались в динамике в течение 1–3 лет. За это время у всех пациентов 2-й группы отмечалось прогрессирование пубертата; у пациентов 1-й группы самостоятельного пубертата не отмечено. Полученные результаты показали информативность теста с пролонгированным аналогом ЛГ-РГ бусерелином для дифференциальной диагностики конституциональной задержки пубертата и вторичного гипогонадизма у подростков.

Ключевые слова: пубертат, подростки, лютеинизирующий гормон гипофиза, фолликулостимулирующий гормон гипофиза, тестостерон, гипогонадизм, бусерелин.

Retarded puberty represents no signs of sexual development in adolescents. This study was undertaken to examine clinical criteria for diagnosing constitutional puberty retardation and hypogonadotropic hypogonadism and to evaluate the diagnostic value of a test using the synthetic analogue of daily action LH-RH busereline in the differential diagnosis of these conditions. Fifty-two male adolescents aged 13.5 to 15.5 years who had no clinical and hormonal signs of the onset of pubescence; 5 of these patients had anosmia, which suggested that they had the Kallmann syndrome (secondary hypogonadism). All the patients had a stimulation test using busereline. In 7 patients (Group 1), including 5 with anosmia, the maximum elevation of the level of luteinizing hormone (LH) in response to stimulation was less than the puberty value (< 8 U/l). In the remaining 45 adolescents, the maximum elevation of LH reached puberty values and ranged from 11.2 to 50.1 U/l, which made it possible to diagnose transient retarded puberty in them (Group 2). All the patients were followed up for 1-3 years. During this period, there was progressive puberty in all the patients of Group 2 and no intrinsic puberty in Group 1 patients. The findings showed the informative value of the test using the long-acting LH-RH analogue busereline for the differential diagnosis of constitutional puberty retardation and secondary hypogonadism in adolescents.

Key words: *puberty, adolescents, luteinizing hormone of the pituitary, follicle-stimulating hormone of the pituitary, testosterone, hypogonadism, busereline.*

Задержка пубертата (ЗП) — отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхнего возрастного предела нормального пубертата. В европейской популяции 95% мальчиков вступают в пубертат к 14 годам. Реальным критерием оценки наступления полового созревания у мальчиков является увеличение объема тестикул > 4 мл. Отсутствие увеличения объема тестикул у мальчиков к 14 годам расценивается как ЗП. Преобладающее большинство подростков, не вступивших в пубертат до 14-летнего возраста, имеют лишь функциональную задержку полового созревания, которая часто сопровождается также задержкой роста. Конституциональная задержка роста и пубертата (КЗРП) — наиболее часто встречающийся вариант задержки начала полового развития. По данным разных авторов, КЗРП составляет 60—80% всех форм ЗП [4]. Задержка роста у мальчиков с транзиторной ЗП обусловлена главным образом отсутствием ростового пубертатного скачка. Однако большинство из них имеют умеренную задержку роста, формирующуюся до пубертата. Кривая их роста, как правило, соответствует 10—25-му перцентилю, а затем в возрасте 10—12 лет темпы роста начинают прогрессивно снижаться и к возрасту 13—14 лет SDS роста может снизиться до -2 — $-2,5$ SD. Патогенез КЗРП в настоящее время остается неясным. Предполагается, что в его основе лежат врожденные или приобретенные нарушения системы регуляции импульсной секреции ЛГ-РГ. Амплитуда и частота импульсной секреции ЛГ-РГ контролируются многочисленными факторами гормонального и негормонального характера, взаимодействующими с ЛГ-РГ секретирующими нейронами. К ним принадлежат моноамины адренергической и дофаминергической систем, мелатонин, нейропептид Y, эстрогены, ИРФ-1, лептин [1, 2]. Изменения их координированного воздействия на ЛГ-РГ-нейроны могут служить причиной ЗП. Однако у 0,1% подростков причины задержки полового созревания имеют органическую природу, обусловленную патологией гипоталамо-гипофизарной системы: отсутствием или снижением способности гипоталамуса секретировать ЛГ-РГ или гипофиза секретировать ЛГ, ФСГ — гипогонадотропный гипогонадизм (ГГ). Одной из наиболее часто встречающихся врожденных форм ГГ является синдром Кальмана — наследственное заболевание, характеризующееся гипоталамической формой ГГ и anosмией. В основе этого заболевания лежит генетический дефект (гена KALIG-1), приводящий к нарушению эмбриональных процессов

миграции ольфакторных нейронов и ЛГ-РГ-нейронов, которые не достигают гипоталамуса [2, 9]. Другие, более редкие формы врожденного гипогонадизма могут быть обусловлены генетическими нарушениями биосинтеза ЛГ-РГ, дефектом рецепторов ЛГ-РГ на гонадотрофах гипофиза и нарушением биосинтеза β -субъединицы ЛГ [8].

Проведение дифференциальной диагностики между изолированным ГГ и конституциональной ЗП (КЗП) представляет собой значительные трудности, так как по сути оба эти состояния идентичны: гипоталамо-гипофизарно-гонадная система неактивна, однако при КЗРП это имеет транзиторный характер, а при ГГ активация этой системы невозможна. Диагностическая информативность любых гормональных тестов дифференциальной диагностики становится реальной только тогда, когда гипоталамо-гипофизарная система у подростков с транзиторной ЗП начинает "включаться". Все диагностические тесты дифференциальной диагностики направлены на то, чтобы уловить первые гормональные сигналы этого "включения". Обычно это происходит за 1—2 года до первых видимых признаков пубертата. Поэтому проведение гормональной диагностики КЗРП и ГГ у подростков моложе 13—14 лет неоправданно. При обоих этих состояниях базальные концентрации гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) и тестостерона (Т) низкие и не превышают допубертатных значений. Однако проведение функциональных тестов позволяет определить наличие начинающейся активации гипоталамической секреции ЛГ-РГ. Одним из наиболее чувствительных методов, позволяющих фиксировать первое пубертатное повышение гонадотропной функции гипофиза, является исследование суточной секреции ЛГ. Появление ночных пиков секреции ЛГ является показателем пубертатной перестройки гонадостата. Однако использование этого метода в практической медицине затруднительно. Проведение стандартного теста с однократным внутривенным введением люлиберина у 30% подростков с функциональной ЗП не сопровождается повышением уровня ЛГ. Для того чтобы повысить эффективность этого теста, предлагается его проведение после предварительной внутривенной инфузии люлиберина [5]. Однако этот дорогостоящий тест методически труден. Аналогичные результаты получены при введении аналогов ЛГ-РГ суточного действия — бусерелина, нафарелина [3, 6, 7], так как препараты этой группы оказывают более выраженное и длительное активирующее действие на ЛГ-РГ-рецепторы гонадотрофов.

Целью работы явились изучение клинических критериев дифференциальной диагностики ЗП и ГГ и оценка диагностической значимости теста с аналогом ЛГ-РГ (бусерелином) в дифференциальной диагностике КЗП и ГГ.

Материалы и методы

Обследовано 52 подростка в возрасте 13,5–15,5 лет (средний возраст $14,3 \pm 1,4$ года) с ЗП. У 5 пациентов отмечалась аносмия, что позволило диагностировать у них синдром Кальмана. Стадию пубертата оценивали по стандартам Tanner. Объем тестикул определяли орхидометром Прадера. Степень задержки роста оценивали с помощью стандартных перцентильных ростовых кривых с использованием коэффициента стандартного отклонения — SDS (standard deviation score), отражающего степень отклонения показателя роста пациента от среднего значения для данного возраста. Подросткам, имевшим задержку роста больше $-2SD$, проводили стимуляционную пробу с клофелином для исключения дефицита гормона роста. Пациенты, имевшие повышение уровня СТГ на стимуляцию менее 10 нг/мл, были исключены из данного исследования.

"Костный" возраст (КВ) определяли по рентгенограммам костей левого запястья и кисти с использованием атласа рентгенограмм Greulich и Pyle. Проба с бусерелином проведена 52 пациентам: 0,2% раствор бусерелина ацетата (ЗАО "Фармсинтез", Россия) вводили интраназально по 2 капли (0,3 мг) в 9 ч. Содержание ЛГ, ФСГ, Т в сыворотке крови определяли до введения бусерелина и через 1, 4 и 24 ч.

Математическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 5,5 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение изучаемого показателя; m — стандартная ошибка. Различия показателей между группами оценивали с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

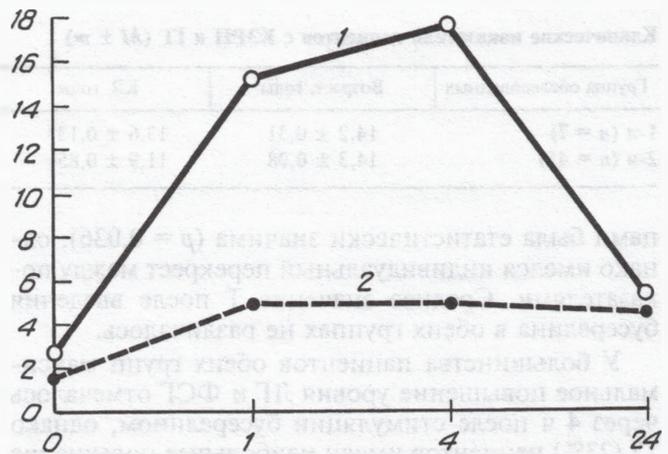
При обследовании все пациенты имели стадию пубертата P1-2 по Tanner, объем тестикул колебался

Таблица 1

Результаты пробы с бусерелином у подростков с ГГ (1-я группа) и КЗРП (2-я группа) ($M \pm m$)

Время исследования	Группа обследованных	ЛГ, Ед/л	ФСГ, Ед/л	Т, нмоль/л
Базальный уровень	1-я	$1,46 \pm 0,11$	$1,06 \pm 0,12$	$0,73 \pm 0,02$
	2-я	$1,72 \pm 0,09$	$1,48 \pm 0,10$	$1,34 \pm 0,09$
Через 1 ч	1-я	$4,07 \pm 1,02^*$	$1,83 \pm 0,12$	$0,77 \pm 0,07$
	2-я	$12,58 \pm 1,16$	$3,25 \pm 0,27$	$1,98 \pm 0,46$
Через 4 ч	1-я	$3,36 \pm 0,70^*$	$2,1 \pm 0,46^*$	$0,93 \pm 0,73$
	2-я	$16,73 \pm 0,73$	$5,6 \pm 0,66$	$3,8 \pm 1,05$
Через 24 ч	1-я	$3,00 \pm 0,71$	$1,57 \pm 0,23$	$0,98 \pm 0,21$
	2-я	$4,47 \pm 0,89$	$2,85 \pm 0,67$	$0,5 \pm 0,02$

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$ при сравнении со 2-й группой.



Ответ ЛГ на стимуляцию бусерелином у подростков с ЗП (1) и ГГ (2).

По оси ординат — уровень ЛГ (в Ед/л); по оси абсцисс — время (в ч). Значимость различий уровня ЛГ между группами подростков: базальные значения — $p > 0,05$; через 1 ч — $p < 0,001$; через 4 ч — $p < 0,001$; через 24 ч — $p > 0,05$.

ся от 1 до 4 мл. КВ пациентов соответствовал 11–14 годам. Уровень гонадотропных гормонов гипофиза не превышал допубертатных значений. Содержание ЛГ колебалось от 0,5 до 2,9 Ед/л ($1,59 \pm 0,12$ Ед/л), ФСГ — от 0,63 до 3,6 Ед/л ($1,27 \pm 0,10$ Ед/л). Уровень Т в сыворотке крови также был снижен и колебался от 0,30 до 2,8 нмоль/л ($1,04 \pm 0,02$ нмоль/л). Не отмечено различий в значениях гонадотропных гормонов и Т у детей, имевших аносмию, и остальных пациентов. Средний уровень ЛГ в группе детей с аносмией составил $1,46 \pm 0,11$ Ед/л, ФСГ — $1,06 \pm 0,12$ Ед/л, Т — $0,73 \pm 0,02$ нмоль/л, у пациентов без аносмии — $1,72 \pm 0,09$ Ед/л, $1,48 \pm 0,12$ Ед/л и $1,34 \pm 0,09$ нмоль/л соответственно. Статистически значимой разницы между всеми перечисленными значениями у юношей, имевших аносмию, и у других пациентов не выявлено ($p > 0,05$).

С целью оценки гонадотропной функции обследуемым пациентам была проведена проба с синтетическим аналогом ЛГ-РГ бусерелином. На основании полученных результатов больные были разделены на 2 группы (табл. 1).

В 1-ю группу вошли 7 пациентов, имевших максимальное повышение уровня ЛГ ниже пубертатного значения (≤ 8 Ед/л), 5 из них имели аносмию. В этой группе повышение содержания ЛГ в ответ на стимуляцию бусерелином колебалось от 1,5 до 8 Ед/л ($4,3 \pm 0,85$ Ед/л), ФСГ — от 0,9 до 3,9 Ед/л ($2,4 \pm 0,36$ Ед/л), Т — от 0,7 до 1,8 нмоль/л ($0,98 \pm 0,21$ нмоль/л), что предполагало наличие у этих пациентов ГГ.

У 45 пациентов (2-я группа) максимальный выброс ЛГ в ответ на стимуляцию бусерелином достигал пубертатных значений и колебался от 11,2 до 50,1 Ед/л ($18,28 \pm 1,61$ Ед/л). Разница между показателями стимулированного ЛГ была статистически значима ($p = 0,003$), при этом перекрестных индивидуальных значений этого показателя между группами выявлено не было (см. рисунок). Максимальное повышение уровня ФСГ у пациентов 2-й группы колебалось от 1,2 до 7,2 Ед/л ($5,77 \pm 0,64$ Ед/л). Разница значений уровня ФСГ между груп-

Клинические показатели пациентов с КЗРП и ГГ ($M \pm m$)

Группа обследованных	Возраст, годы	КВ, годы	Рост, см	SDS роста (SD)	Объем тестикул, мл
1-я ($n = 7$)	$14,2 \pm 0,31$	$13,6 \pm 0,13^*$	$163,6 \pm 3,06^*$	$0,05 \pm 0,36^*$	$3,13 \pm 0,43$
2-я ($n = 45$)	$14,3 \pm 0,08$	$11,9 \pm 0,85$	$148,7 \pm 0,92$	$-1,68 \pm 0,09$	$3,5 \pm 0,22$

нами была статистически значима ($p = 0,036$), однако имелся индивидуальный перекрест между показателями. Среднее значение Т после введения бусерелина в обеих группах не различалось.

У большинства пациентов обеих групп максимальное повышение уровня ЛГ и ФСГ отмечалось через 4 ч после стимуляции бусерелином, однако 12 (23%) пациентов имели наибольшее повышение уровня ЛГ и 10 (19,2%) — максимальное повышение уровня ФСГ через 1 ч. Это следует учитывать при проведении теста для дифференциальной диагностики КЗРП и ГГ, не ограничиваясь определением уровня ЛГ и ФСГ только через 4 ч после стимуляции, как рекомендуют некоторые авторы [7].

Изменение чувствительности гипофиза к экзогенному воздействию ЛГ-РГ отражает начавшуюся пубертатную перестройку гонадостата, так как гонадотрофы содержат уже достаточный пул ЛГ, накопленный под воздействием изменившейся активности эндогенного ЛГ-РГ. Поэтому мы имели полное основание расценить результаты пробы, полученные у детей 2-й группы, как свидетельство начавшегося пубертата. Эта группа детей отнесена нами к пациентам с КЗП.

Во многих исследованиях, посвященных проблеме дифференциальной диагностики КЗРП и ГГ, высказывается предположение о принципиальном различии показателей роста и КВ у подростков с этими состояниями. Подростки с КЗРП имеют выраженную задержку роста и костного созревания, в то время как у пациентов с ГГ показатели роста и КВ незначительно задержаны по сравнению с хронологическим возрастом. Это позволяет некоторым авторам рекомендовать проведение дифференциальной диагностики только на основании данных антропометрии и оценки костного созревания, не проводя гормональных исследований [6]. В связи с этим нам представляется интересным провести сравнение антропометрических показателей и данных рентгенографического исследования (костного созревания) у подростков, разделенных на 2 группы по результатам теста со стимуляцией синтетическим аналогом ЛГ-РГ. Результаты клинического обследования подростков представлены в табл. 2. При сравнительном анализе ростовых показателей отмечается статистически значимая разница в росте пациентов 1-й и 2-й групп: рост пациентов 1-й группы колебался от 155 до 176 см ($163,6 \pm 3,06$ см), SDS роста $0,05 \pm 0,36$ SD, рост подростков 2-й группы — от 137 до 160 см ($148,7 \pm 0,92$ см), SDS роста $1,68 \pm 0,09$ SD ($p = 0,001$), т. е. большинство пациентов с ГГ не отставали в росте от сверстников, тогда как 42 подростка с КЗП имели также и задержку роста. Од-

нако 4 пациента 1-й группы имели рост ниже среднего значения (от $-0,14$ до $-1,3$ SD), 6 подростков с КЗП имели нормальный для своего возраста рост. Выявлено значимое различие КВ у пациентов с ГГ и КЗРП ($p = 0,001$): КВ пациентов с ГГ колебался от 13 до 14 лет и соответствовал хронологическому возрасту, у юношей с КЗРП — от 11 до 13 лет и отставал от хронологического возраста в среднем на 2 года. Однако имелись индивидуальные перекрестные значения КВ в обеих группах пациентов.

Все пациенты наблюдались нами в динамике в течение 1—3 лет. За это время у всех пациентов 2-й группы отмечалось прогрессирование пубертата. У пациентов 1-й группы самостоятельного пубертата не отмечено, что потребовало назначения заместительной гормональной терапии.

Выводы

1. У подростков с КЗП и ГГ не выявлено различия в уровне ЛГ, ФСГ, Т при однократном определении их базального уровня.

2. У юношей с КЗП отмечена задержка роста и костного созревания, в то время как у пациентов с ГГ степень задержки роста менее выражена и КВ близок к хронологическому, однако наличие индивидуальной вариабельности этих показателей не может являться достоверным дифференциально-диагностическим критерием КЗП и ГГ.

3. Применение теста с пролонгированным аналогом ЛГ-РГ 24-часового действия бусерелином является информативным и доступным методом дифференциальной диагностики КЗП и ГГ. В ходе теста следует учитывать повышение уровня ЛГ через 1 и 4 ч после введения бусерелина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н. // Пробл. эндокринолог. — 1998. — № 1. — С. 3—12.
2. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н. Т. Старковой. — СПб, 1996.
3. Ghai K., Cara J. F., Rosenfield R. L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 10. — P. 2980—2986.
4. Jungmann E., Trautermann C. // Med. Klin. — 1994. — Bd 89, N 10. — S. 529—533.
5. Kletter G. B., Rolfes-Curl A., Goodpasture J. C. et al. // Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 9, N 1. — P. 9—19.
6. Kulin H. E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 10. — P. 3460—3464.
7. Lanes R., Gunczler P., Osuna J. A. et al. // Horm. Res. — 1997. — Vol. 48, N 1. — P. 1—4.
8. Raivio T., Huhtaniemi I., Anttila R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 9. — P. 3278—3282.
9. Waldstreicher J., Seminara S. B., Jameson J. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 12. — P. 4385—4395.

Поступила 04.04.02