

УДК 618.33-007

**ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И
ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ**

НЕГМАДЖАНОВ БАХОДУР БОЛТАЕВИЧ

<https://orcid.org/0000-0001-9938-7062>Самаркандский государственный медицинский университет, Кафедра
акушерства и гинекологии №2, д.м.н., профессорУзбекистан. e-mail: bakhodurneg@gmail.com

МАХМУДОВА СЕВАРА ЭРКИНОВНА

<https://orcid.org/0000-0002-5502-7345>Самаркандский государственный медицинский университет, Кафедра
акушерства и гинекологии №2, PhD**ANNOTATSIYA**

Tug'ma jinsiy anomaliyalar ko'pincha reproduktiv tizimning jiddiy buzilishiga olib keladi va noqulay reproduktiv prognoz bilan bog'liq. So'nggi yillarda yordamchi reproduktiv texnologiyalarning rivojlanishi bepust bemorlarning reproduktiv prognozini sezilarli darajada yaxshiladi. Tug'ma jinsiy anomaliyalar uchun reproduktiv prognozni yaxshilash ko'p jihatdan anormalliklarni o'z vaqtida tashxislash va bemorlarni oqilona boshqarishga bog'liq.

Kalit so'zlar: *jinsiy organlarning anomaliyalari, ikki shoxli bachadon, genetika, diagnostika, bachadon va qin aplaziyasi.*

АННОТАЦИЯ

Врожденные аномалии полового развития часто обуславливают тяжелые нарушения репродуктивной системы и связаны с неблагоприятным репродуктивным прогнозом. В последние годы развитие вспомогательных репродуктивных технологий значительно улучшило репродуктивный прогноз бесплодных пациентов. Улучшение репродуктивного прогноза при врожденных аномалиях полового развития во многом зависит от своевременной диагностики аномалий и рационального ведения пациентов

Ключевые слова: *врожденные аномалии развития половых органов, двурогая матка, генетика, диагностика, аплазия матки и влагалища*

ABSTRACT

Infertility is often caused by congenital anomalies of sexual development and is associated with an unfavorable reproductive prognosis. In recent years, the development of assisted reproductive technologies has significantly improved the reproductive prognosis of infertile patients. Improvement of reproductive prognosis in congenital anomalies of sexual development largely depends on timely diagnosis of anomalies and rational management of patients

Key words: *congenital anomalies of genital development, bicornuate uterus, genetics, diagnosis, aplasia of uterus and vagina*

Проблема репродуктивного здоровья человека охватывает биологические, медицинские, социальные и философские аспекты. Расширение и углубление научных исследований в этой области во многом обусловлено актуальностью демографических

проблем [1,3,4,6]. В развитых странах особое внимание уделяется ранней диагностике и профилактике гинекологических заболеваний, что способствует их предупреждению и своевременному лечению.

В Европе широко распространена практика раннего обследования репродуктивного здоровья женщин. Если у девочек в возрасте 12-13 лет отсутствуют признаки полового созревания, специалисты рекомендуют проведение диагностических мероприятий [1,3,4,6]. По мнению экспертов, своевременное выявление аномалий развития половых органов позволяет правильно выбрать лечебную стратегию, что в дальнейшем способствует не только снижению распространенности гинекологических заболеваний, но и улучшению качества жизни пациентов [1,3,4,6].

Комплексная диагностика врожденных аномалий развития женской репродуктивной системы требует применения как традиционных, так и современных методов исследования. Для получения объективной картины патологических изменений используется сочетание неинвазивных и инвазивных методик, каждая из которых играет определенную роль в уточнении клинического диагноза.

Одним из базовых инструментов первичной диагностики является ультразвуковое исследование (2D УЗИ), которое широко применяется в качестве метода скрининга при выявлении аномалий строения половых органов. Этот метод отличается высокой доступностью и безопасностью, а также позволяет получить первичное представление о структурных особенностях исследуемой области. Однако его диагностическая точность ограничена и во многом зависит от уровня подготовки специалиста, проводящего исследование, а также от технических характеристик оборудования [2,6,7].

Трехмерная реконструкция с помощью ультразвукового исследования (3D УЗИ) обладает более высокой точностью и воспроизводимостью. Этот метод предоставляет дополнительные возможности для детального изучения анатомических структур, включая шейку матки и влагалище. Однако его применение ограничивается более высокой стоимостью и необходимостью специализированной подготовки врача-диагноста, что делает его менее доступным по сравнению с 2D УЗИ [4,7].

Наиболее надежным методом диагностики врожденных аномалий женских половых органов считается магнитно-резонансная томография (МРТ). Данный метод обеспечивает трехмерную визуализацию анатомии органов малого таза, за исключением маточных труб, и позволяет выявить различные пороки развития, включая обструктивные аномалии. Несмотря на высокую диагностическую точность, МРТ является дорогостоящим методом, требующим квалифицированного специалиста для интерпретации полученных изображений, что ограничивает его широкое использование [3,8,9].

Эхогистеросальпингография (ЭХО-ГСГ) представляет собой малоинвазивный диагностический метод, позволяющий оценить состояние шейки матки и полости матки. Данный метод отличается сравнительной безопасностью, однако его точность во многом зависит от квалификации специалиста, проводящего исследование. Важно учитывать, что некорректное введение резинового катетера внутри матки может способствовать к травме ткани, а также расширение полости матки с помощью воздуха и образования шарика в катетере может неправильно интерпретировать внутренние контуры, что в отдельных случаях становится причиной ложноположительных или ложноотрицательных результатов [46, 48].

Рентгеновская гистеросальпингография (РГСГ) используется для визуализации полости матки и маточных труб. Несмотря на свою диагностическую ценность, данный метод считается инвазивным и сопровождается дискомфортом или болевыми ощущениями у пациента. Основным недостатком РГСГ является его неспособность предоставить информацию о внешнем контуре матки, а также невозможность дифференциации внутриматочной перегородки от двурогой матки. Кроме того, этот метод не позволяет выявить дополнительный закрытый рог и невозможно применить при непроходимости в виде цервикальной или вагинальной [4,7].

Гистероскопия представляет собой малоинвазивную диагностическую процедуру, которая дает возможность детально изучить состояние стенок влагалища, цервикального канала и полости матки. Несмотря на высокую информативность в оценке внутренней структуры, данный метод не предоставляет сведений о внешних контурах или толщине стенки матки. В случаях, когда требуется комплексная визуализация репродуктивных органов, применяется лапароскопия – с помощью минимальных разрезов есть возможность визуализации патологического процесса на экране а также одновременно ликвидация патологического процесса. Но с помощью лапароскопии не всегда возможно оценить толщину стенки матки, которая в большинстве случаев зависит от опыта врача и качества визуализации [1,2,4].

Иногда при Синдроме Майера Рокитанского Кюстнера обнаруживается одно или два дополнительных маточных образований которые могут располагаться на латеральных стенках малого таза. В таких случаях иногда обнаруживается функциональный эндометрий. Диагностика данного состояния, как правило, начинается с ультразвукового исследования. У пациенток с аплазией матки и влагалища часто наблюдаются сопутствующие генитальные патологии, такие как наружный генитальный эндометриоз, опухоли яичников, а также аномалии развития мочевыводящей системы, скелета, слухового аппарата и сердечно-сосудистой системы [2,6].

Для детальной визуализации анатомических структур и выявления генитальной или экстрагенитальной патологии в последующем применяется метод МРТ. На диагностических снимках этого исследования матка и влагалище обычно не визуализируются, однако могут быть обнаружены мышечные валики – рудиментарные образования матки. Яичники, как правило, располагаются высоко пристеночно. В ряде случаев выявляется единственная нормальная почка либо тазовая дистопия почки, а также возможны случаи удвоения почечной лоханки или чашечно-лоханочной системы [1,2,3,5].

Диагностика аплазии влагалища при наличии функционирующей матки начинается с проведения ультразвукового исследования, позволяющего выявить наполнение крови в полости матки или в дугласовом пространстве а также выявить уровень аплазии влагалища. Если встречается полная аплазия влагалища на УЗИ можно увидеть гематометру, гематокольпос и кисты яичников чаще эндометриодные. Магнитно-резонансная томография позволяет более точно оценить анатомические особенности, заподозрить наличие экстрагенитальной патологии и подтвердить окончательный диагноз [1,2,3,5].

Однорогая матка диагностируется на начальном этапе обследования с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), при неполной аплазии можно выявить продолговатую форму тела матки и одну маточную трубу иногда можно определить дополнительный рог [1,2,3,5,7,10].

Дополнительно применяется гистеросальпингография (ГСГ), однако данный метод ограничен визуализацией только полости матки в виде веретена, что может затруднить дифференциацию с двурогой маткой. Для более точной диагностики рудиментарного рога используется МРТ, позволяющее различить два отдельных рога, разделенных тканью миометрия. Функционирующий рудиментарный рог содержит эндометрий, в то время как нефункционирующий состоит из фиброзной ткани и демонстрирует низкую интенсивность сигнала. [1,2,3,5,7,9,10,11].

Дополнительный недоразвитый рог при однорогой матке может иметь функциональный (с эндометрием) или нефункциональный (с фиброзной тканью) характер. При наличии эндометрия в рудиментарном роге на МРТ выявляется зона повышенной эхогенности. Если рог состоит из фиброзной ткани, его структура определяется как низкоинтенсивная на T2-взвешенных изображениях. Важным аспектом диагностики является оценка связи рудиментарного рога с основной полостью матки, что требует комплексного использования ГСГ и МРТ [1,2,3,5,7].

При гистероскопическом исследовании полость однорогой матки визуализируется как округлая, в отличие от треугольной формы, характерной для нормального строения. Единственное устье маточной трубы является диагностическим маркером данной аномалии. В случаях наличия рудиментарного рога, не имеющего сообщения с основной полостью, выявляется рубцовое втяжение в области его отхождения. Лапароскопическое исследование позволяет дополнительно подтвердить наличие рудиментарного рога, который, как правило, имеет меньшие размеры по сравнению с основной маткой и располагается латерально, немного выше внутреннего зева [1,2,3,5,8,11].

Двурогая матка характеризуется наличием двух симметричных полостей, которые частично соединены в нижней части, преимущественно в области перешейка матки. В некоторых случаях полости разделены вплоть до внутреннего зева. Независимо от формы данной аномалии, присутствует одна шейка матки и связь между полостями. Для диагностики двурогой матки наиболее информативными методами являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Данные исследования дают возможность представить внутренние и внешние границы матки. В сравнении ГСГ, гистероскопии, и лапароскопии УЗИ а также МРТ имеют высокую диагностическую ценность. Так как ГСГ и гистероскопия дает представление только о внутренних контурах и границах матки, а лапароскопия только внешние границы. Таким образом, эндоскопические методы рекомендуется использовать в сочетании друг с другом для повышения точности диагностики и выбора оптимальной лечебной тактики [1,2,3,5].

При УЗИ и МРТ удвоенная матка и влагалище выглядят как два разных не касающихся друг друга тел матки, которые располагаются по отдельности на расстоянии. Также надо уметь диагностировать две шейки и два влагалища которые между собой имеют перегородку. Для дифференциации внутриматочной перегородки МРТ анализирует внешний контур матки. Если наружный контур матки представляет собой единую структуру, диагноз ставится в пользу внутриматочной перегородки. При наличии небольшой расщелины определяется седловидная матка, а если расщелина достигает внутреннего зева или глубже, то диагностируется двурогая матка. Введение контрастного вещества во время эхосальпингографии (ЭСГ) в каждую отдельную шейку матки позволяет дифференцировать два изолированных рога матки, которые морфологически напоминают однорогую матку [1,2,3,5,8].

Если границы которые располагаются сверху представляют собой одну целую структуру, можно поставить диагноз внутриматочная перегородка. При обнаружении небольшого зазора определяется седловидная матка, а если зозор доходит до внутреннего зева то это двурогая матка с двумя рогами и наличием двух шеек. Ультразвуковое исследование не всегда позволяет четко разграничить полную и частичную внутриматочную перегородку [1,2,3,5].

Седловидная форма двурогой матки диагностируется с помощью УЗИ, гистеросальпингографии и МРТ, определяя мягкое и широкое углубление в области дна полости матки. Данная аномалия считается легкой формой двурогой матки. Однако мнение специалистов по поводу седловидной матки различается: одни акцентируют внимание на ее наружном контуре, а другие - на внутреннем строении [1,2,3,5,9,12].

Диагностика пороков развития возможна с помощью УЗИ, МРТ, эхосальпингографии (ЭСЕ) и гистероскопии. Лапароскопия, в отличие от этих методов, не предоставляет информации о наличии структурных аномалий. Внедрение современных методов визуализации способствовало повышению частоты выявления врожденных пороков матки и влагалища, особенно редких форм [1,2,3,5].

При введении контраста во время эхосальпингографии в отдельную с двух сторон шейку матки позволяет обнаружить два отдельных рога матки которые по строению напоминают однорогую матку. Еще трудно дифференцируемой патологией похожей по наружному виду при ГСГ является полная маточная перегородка. Исследованием МРТ позволит определить полную перегородку которая имеет нормальный наружный контур дна матки.

Таким образом, комплексный подход к диагностике врожденных аномалий репродуктивной системы играет решающую роль. Сравнительный анализ результатов различных методов исследования, их диагностическая точность и сочетание нескольких методов позволяют выбрать наиболее эффективную стратегию лечения и коррекции выявленных патологий.

Врожденные аномалии а также пороки развития мочеполовой системы характеризуется анатомо структурными изменениями самого органа или его отсутствиена ранних этапах внутриутробного развития. Этиология таких аномалий может быть разной, которая может быть связана с наследственностью, мутацией генов [1, 2,3,5].

Ученые считают что аномалии развития возникают вследствие эндогенных и экзогенных факторов. [1, 2,3,5,7,9].

Многие ученые говорят что пороки развития мочеполовой системы больше связаны от экзогенных факторов таких как, гипер- гипотермия, радиация, химические вещества и т.д. По высказываниям других ученых аномалии развития мочеполовой системы в 12-24% зависит от генных мутаций, хромосомных аномалиях в виде транслокации или делеции [1, 2,3,5] и в 66 % случаев причина аномалий развития мочеполовой системы так и остается невыясненной.

Синдром Майера Рокитанского Кюстнера Хаузера представляет большой интерес среди ученых и характеризуется отсутствием матки, шейки и влагалища у нормальных девочек с кариотипом 46,XX. Отсутствие женских половых органов может быть выявлена с редкими генетическими синдромами, такими как синдром McKusick-Kaufman (ген MKKS, локус 20p12), синдром Bardet-Biedl (ген MKKS, локус 20p12 и другие гены), синдром Wolf-Hirschhorn (делеции хромосомы 4p16.3), синдром Goldenhar, что показывает общность причины возникновения.[1,6].

Многогенность отсутствия влагалища и матки располагает обнаружения молекулярных нарушений влияющих на ранние сроки эмбриогенеза, во время слияния Мюллеровых протоков, также этот синдром сочетается с аномалиями почек так как также почки образуются из мезодермы [2,3].

Ранеесчиталось, что маточно

вагинальный апластический синдром является спорадическим заболеванием, однако растущее число семейных случаев подтверждает гипотезу о генетической природе [1,2,3,5]. В семейных случаях синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу и демонстрирует вариабельную экспрессию с неполной пенетрантностью. Это позволяет предположить, что мутации могут располагаться в ключевых генах, контролирующих развитие, или что может иметь место ограниченный хромосомный дисбаланс. По данным литературы, известно всего 68 случаев семейного синдрома mRCC [1,8], а по мнению Л.В. Адамян и соавт. (2008), генетические факторы играют важную роль в этиологии формирования очагов эндометриоза, а также в патогенезе врожденных аномалий матки и влагалища [2,4]. Синдром mRCC, ассоциированный с эктопическим эндометриозом и эндометриозом в клинических случаях, проанализированных исследователями, позволяет предположить связь между этими заболеваниями. Было высказано предположение, что эти заболевания являются мультифакториальными, обусловленными генетическими полиморфизмами, наследственной предрасположенностью и гормональным воздействием на рецепторы эстрогенов и прогестерона [11]. Важная роль генов WNT, NOXA и PAX в эмбриональном развитии репродуктивных органов широко обсуждается в научной литературе [1,2]. Семейство WNT включает группу генов, участвующих в эмбриональном развитии. Эти гены играют важную роль в формировании мочеполовой системы млекопитающих [1,2,3,5]. Среди основных членов этой группы Wnt4 считается главным геном, определяющим половую дифференцировку и приводящим к инвазии люминальных эпителиальных клеток, а Wnt9b экспрессируется в эпителии Вольфовых протоков и способствует удлинению Мюллерова протока [1,2,3,5]. У человека Wnt4 является первым геном, ассоциированным с дисгенезией матки и гиперандрогенизмом; мутации в Wnt4 приводят к нарушению подавления стероидных ферментов яичников и вызывают аномальную экспрессию 17 α -гидроксилазы, что приводит к гиперандрогенизму у пациенток Biason-Lauber et al. В исследовании Philibert R. et al. (2008) у 28 девочек с первичной аменореей и дисплазией матки и влагалища были обнаружены следующие мутации приводят к усиленной экспрессии ферментов биосинтеза андрогенов. Это дало основания рассматривать синдром МРКК с гиперандрогенией как отдельную клиническую форму [1,9].

В то же время Ravel C. и соавт. (2009) не обнаружили мутации в гене Wnt7a у пациентов с этим синдромом [4,7].

Wang et al. (2014) впервые сообщили о мутациях Wnt9b, ассоциированных с МРКК в китайской популяции, однако последующие исследования не подтвердили эту связь [10,36]. Возможность того, что мутации гена Wnt9b влияют на развитие синдрома МРКК, была подтверждена в последних исследованиях. Исследователи обнаружили пять гетерозиготных миссенс-мутаций и одну гетерозиготную нонсенс-мутацию у пациентов с МРКК 1-го типа, что подтверждает роль этого гена в этиологии данного заболевания [2,4]. Гомеобокс-содержащие гены принадлежат к большому семейству, включающему кластер NOX. Некоторые из этих генов (NOXA9-NOXA13 и NOXB9-NOXB13) играют важную роль в развитии женской репродуктивной системы и считаются потенциальными кандидатами в факторы, влияющие на возникновение

синдрома mRCC [3]. У человека мутации в гене HOXA13 или делеции в кластере HOXA могут оказывать значительное влияние на мочеполовую систему и скелет; мутации в кодирующей области HOXA13 вызывают пальцебральный генитальный синдром (HFGS), характеризующийся аномальным слиянием мюллеровых протоков у женщин. Это состояние может проявляться в виде вагинального средостения, цервикального дуплекса и пороков развития мочевыводящих путей [1,2,3,5]. Интересно, что делеция всего кластера HOXA приводит к не более выраженным урогенитальным аномалиям, чем одиночная мутация в HOXA13. Это позволяет предположить, что доминантные мутации в HOXA9, HOXA10 или HOXA11 ответственны за синдром mRCC или что важную роль играет дисрегуляция экспрессии гена HOXA, которая влияет на скорость транскрипции и пространственно-временную экспрессию. Недавно обнаруженные мутации в промоторной области гена HOXA13 подтверждают эту гипотезу [1,7]: Экспрессия отдельных генов семейства HOXA различается в разных структурах женской репродуктивной системы: HOXA9 в фаллопиевых трубах, HOXA10 в матке, HOXA11 в матке и шейке матки, HOXA13 WT1, PAX2, HOXA7-HOXA13 и PBX1, несколько генов с широким спектром активности в раннем эмбриональном развитии были предложены в качестве потенциальных кандидатов для изучения этиологии синдрома mRCC. Однако исследования с использованием мутантных мышиных моделей не подтвердили их прямой роли в патогенезе синдрома [1,2,3,5]. Научный интерес представляют данные о случаях, когда у одного однояйцевого близнеца развивается синдром МРКС, а у другого - нет. Это позволяет предположить, что заболевание может быть обусловлено не только генетическими, но и эпигенетическими факторами окружающей среды [3]. В исследовании Rail et al. (2011) были выявлены различия в транскрипции ДНК и уровне метилирования между пациентами с синдромом MRCS и здоровыми добровольцами. Геномный анализ выявил девять причинных генов: HOXA5, HOXA9, WISP2, CDH5, PEG10, MFAP5, LRRC32 и RALGPS2. Шесть из них (CDH5, MFAP5, WISP2, HOXA5, PEG10 и HOXA9) были проанализированы и играют важную роль в формировании женской репродуктивной системы. Последующий сетевой анализ показал, что ключевыми генами в патогенезе синдрома МРКС могут быть WISP2, HOXA5, HOXA9, GATA4 и WT1 [1,3].

Гены WT1 и GATA4 принимают участие в регуляции половой дифференцировки за счет влияния на экспрессию антимюллерова гормона (АМН). Их активность способствует продукции АМН, что приводит к дегенерации мюллеровых протоков, играя важную роль в формировании женской репродуктивной системы [2].

Rail и соавт. (2011) предположили, что чрезмерное воздействие эстрогенов и эктопическая экспрессия HOXA могут приводить к гипоплазии женских половых органов и развитию синдрома MRKH [9]; De Tomasi F. et al. (2017) описали случаи аплазии матки и почек, а также развития почек и женских половых органов, подтвердив важную роль гена GREB1F [2,4,6], а Herlin M.K. et al. (2019) определили GREB1F как новый перспективный ген-кандидат в этиологии синдрома mRCC [5,8]. Генетические аномалии, такие как двурогая матка и дисплазия мюллеровых желез, в некоторых случаях были связаны с аномалиями почек в семьях с мутациями в гене TCF2. Дефекты в этом гене могут объяснять редкие случаи врожденных пороков развития, включая аплазию, что делает его важным кандидатом для изучения генетической ассоциации с синдромом mRCC, особенно в семейных случаях с почечной патологией и/или диабетом в анамнезе [1,5]. Другие авторы сообщали, что значительная часть нарушений полового развития связана с хромосомными аномалиями, затрагивающими хромосомы 1-7, 10-18, 22 и X-хромосому. Однако анализ

результатов нескольких исследований выявил только пять повторяющихся делеций и дупликаций в хромосомных регионах 1q21.1, 16p11.2, 17q12, 22q11.21 и Xp22. В целом эти изменения были обнаружены у 28 пациентов с синдромом mRCC и составляют около 10 % случаев заболевания [1,2,3,5,9,10].

Литература

1. Dietrich J.E., Millar D.M., Quint E.H. Obstructive reproductive tract anomalies // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2014. Vol. 27, N 6. P. 396–402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2014.09.001> Epub 2014 Sep 11. PMID: 25438708.
2. Deans R., Berra M., Creighton S.M. Management of vaginal hypoplasia in disorders of sexual development: surgical and non-surgical options // *Sex Dev.* 2020. Vol. 4. P. 292-299.
3. Di Spiezio Sardo A., Florio P., Nazzaro G., Spinelli M., Paladini D., Di Carlo C. et al. Hysteroscopic outpatient metroplasty to expand dysmorphic uteri (HOME-DU technique): a pilot study // *Reprod. Biomed. Online.* 2015. Vol. Тридцать, N 2. P. 166– 174.
4. Fedele L., Frontino G., Restelli E., Ciappina N., et al. Creation of a neovagina by Davydov's laparoscopic modified technique in patients with Rokitansky syndrome// *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 202, N 1. P. 33.e1–e6.
5. Fedele L., Motta F., Frontino G., Restelli E., et al. Double uterus with obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis: pelvic anatomic variants in 87 cases // *Hum. Reprod.* 2013 Jun. Vol. 28, N 6. P. 1580–1583.
Heinonen P. Pregnancies in women with uterine malformation, treated obstruction of hemivagina and ipsilateral renal agenesis // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 287, N 5. P. 975–978
6. Keser A., Bozkurt N., Taner O.F. et al. Treatment of vaginal agenesis with modified Abbe-McIndou technique: long-term follow-up in 22 patients // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015. Vol. 121. P. 110.
7. Toubanc J.E., Roger M., Chaussain J.L. Etiologies of late puberty. 2021. -Vol. 36. — P.136-140.
8. Vetter U., Fedarko N.S., Yong M.F. et al. Biglycan sythesis in fibroblasts of patients with Turner syndrome and other sex chromosome anomalies//1.: Basicand clinical approach to Turner syndrome. - Amsterdam: Elsevier Science Pub, 2023.-P. 143-146.
9. Warming L., Raun P., Nielsen T. Safety and aficacy of drospirenone in a continuous combination with 17b-estradiol for prevention of osteoporosis. -*Climacteric.* 2014. - №7. - P. 103-107.
10. Wattiez A. et. al. Laparoscopic operations for stress incontinence. Endoscopy for diagnosis and treatment of uterine pathology. Moscow. -2017. - P. 165.
11. Wilson J.D. The Role of Androgens in Male Gender Role Behavior // *Endocr. Rev.* 2019. - Vol.Двадцатый, №5.- P. 726-737.