

К вопросу о своевременной диагностике нарушений формирования пола

А. А. Костарева, А. М. Тодиева, Е. К. Кудряшова, И. Л. Никитина, Р. Т. Бадрутдинов

Нарушения формирования пола (НФП) можно определить как врожденную патологию развития, при которой имеет место несоответствие генетического, гонадного, фенотипического и психологического пола [1]. По данным разных авторов, частота данного страдания составляет около 1% в популяции [2]. Физиологически процессы анатомического формирования пола, происходящие на ранних стадиях эмбриогенеза, представлены двумя основными этапами: этап сексуальной детерминации, когда под влиянием экспрессии группы генов происходит трансформация первичной бипотенциальной гонады в яичник или тестикул, и этап сексуальной дифференцировки, определяющий дальнейшее развитие внутренних и наружных гениталий под влиянием продуктов функциональной деятельности гонад — половых гормонов. В настоящее время выделяют три основных группы НФП: хромосомное НФП, а также НФП с кариотипом 46XX и 46XY. Несоответствие генетического, гонадного и анатомического пола при наличии Y-хромосомы в кариотипе может быть следствием дисгенезии гонад, нарушения биосинтеза или действия половых стероидов на уровне специфических рецепторов, а также овотестикулярного варианта НФП. Несмотря на большое разнообразие нозологических вариантов НФП, данную патологию объединяет факт наличия не только медицинских, но и психологических, социальных аспектов проблемы, риск, при некоторых формах, urgentных состояний, канцерогенеза, нарушений развития в пубертате и фертильности во взрослом возрасте, высокая вероятность гендерной дисфории и психологического дистресса, необходимость семейного генетического консультирования и в целом необходимость длительного, практически пожизненного, профессионального сопровождения лиц, имеющих нарушения половой дифференцировки [2–4]. В соответствии с обозначенным кругом проблем, оказание помощи пациентам с НФП должно быть адекватно спланировано, носить последовательный характер и осуществляться мультидисциплинарной группой специалистов [5]. Основные этапы данного процесса включают установление нозологического варианта НФП, прогнозирование функциональных возможностей гонад, половой дифференцировки мозга и самоидентификации, на основании чего осуществляется присвоение гражданского, или паспортного, пола, который не всегда может совпадать с генетическим. В соответствии с выбранным полом проводится хирургическая коррекция гениталий, осуществляется мониторинг онкологического риска, воспитание и психологическая адаптация в данном поле, назначение соответствующей заместительной терапии половыми гормонами и, при возможности, реализация потенциала фертильности. Однако если при некоторых нозологических вариантах НФП решение всех вышеобозначенных вопросов не составляет больших трудностей, то при ряде других, таких как диагностика, прогнозирование развития в присвоенном поле, равно как и собственно выбор пола, представляются весьма проблемными. В первую очередь речь идет о корректной диагностике этиологического варианта НФП, от которой часто зависит принятие всех последующих решений. Учитывая тот факт, что внешние проявления при разных вариантах НФП могут быть очень схожими, а комплекс рутинных лабораторных обследований не всегда позволяет окончательно завершить диагностику, возможны ошибки на ранних этапах, с которыми могут быть ассоциированы неверное присвоение паспортного пола и, соответственно, неверная дальнейшая тактика, которая ведет к несогласию с присвоенным полом у повзрослевших пациентов, ассоциированному у части из них с драматическими последствиями вплоть до суицидальных решений. Следует подчеркнуть, что решающее значение имеет факт своевременной первичной диагностики нарушений дифференцировки пола, которая осуществляется, как правило, врачами, не являющимися специалистами в данной области. Это неонатологи, педиатры, акушеры и врачи других специальностей, задачей которых является правильная интерпретация анатомических и функциональных проявлений патологии у конкретного пациента и направление его на специализированное обследование. Очевидно, что чем раньше установлен нозологический вариант НФП, тем более успешны могут быть действия, направленные на установление паспортного пола и планирование дальнейшей тактики ведения, ибо на принятие подобных решений в отношении повзрослевших пациентов неизбежно начинают влиять социальные, психологические факторы окружающей среды, общепринятые моральные принципы и специфические устоявшиеся традиции и проч., что в целом может привести к ограничению в реализации личностных и репродуктивных возможностей человека.

Целью настоящей публикации явилось стремление привлечь внимание к обсуждаемой проблеме специалистов разного профиля с точки зрения важности ранней диагностики нарушений половой дифференцировки ребенка, для чего необходимо знать различные, в том числе неспецифические, проявления данной патологии для включения их в спектр диагностического поиска.

В настоящей публикации мы приводим клиническое наблюдение двух пациентов с НФП с кариотипом 46XY, с идентифицированными мутациями в одном и том же гене стероидогенного фактора NR5A1, которым при рождении был установлен женский паспортный пол.

Клинический случай 1

Пациентка впервые обратилась в клинику детской эндокринологии ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова в возрасте 5 лет. Поводом к обращению было обнаружение тестикулы во время операции по поводу предполагаемой паховой грыжи. Анамнез жизни и развития: от первой беременности, протекавшей на фоне анемии. Роды срочные на 40-й неделе, естественным путем. Апгар 8/9 баллов. Вес при рождении 3700 г, масса тела 52 см. С рождения воспитывалась в женском поле. Брак неблизкородственный. При осмотре хирургом в 1,5 месяца обнаружены синехии малых половых губ. При повторном осмотре в 9 месяцев — в левой паховой области грыжевое выпячивание 12 × 6 мм. В дальнейшем до 5 лет осматривалась детским гинекологом, урологом, выявляемые изменения расценивались как синехии малых половых губ и паховая грыжа, по поводу которой в 2018 г. была направлена в урологическое отделение на хирургическое лечение. В ходе операции по Дюамелю в паховых каналах обнаружены тестикулы, операция была прервана, и пациентка направлена на эндокринологическое обследование в ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова. При клиническом обследовании: пациентка 5,5 лет, возрастных антропометрических параметров, без признаков полового диморфизма. Идентифицирует себя в женском поле. При осмотре области наружных гениталий — неопределенность строения, имеет место сращение промежности почти до основания кавернозных тел с низкой степенью маскулинизации, узкая половая щель — вход в уrogenитальный синус; кавернозные тела развиты крайне слабо. По ходу паховых каналов с двух сторон пальпируются эластичные округлые образования размерами около 1,5 × 1,5 см, безболезненные, малоподвижные. При цитогенетическом обследовании установлен нормальный мужской кариотип 46XY. В малом тазу дериваты мюллеровых протоков (матка, трубы) не обнаружены. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) в паховом канале справа определяется гипозоногенное однородное образование с четкими ровными контурами размерами 12,2 × 5,5 × 10 мм, в левом паховом канале такое же образование размерами 12,4 × 8,5 × 10,2 мм (тестикулы). Гормональное обследование: базальный уровень тестостерона (Т) общего < 0,09 нмоль/л (0,29–1,67); дегидроэпиандростерон-сульфат (DHEA-S) 30,1 мкг/дл (2,8–85,2). Антимюллеров гормон 12,45 нг/мл. Ингибин В 63,09 пг/мл. Трехдневный стимуляционный тест с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) (5000 ЕД/м² — на курс) — повышение Т до 3,24 нмоль/л. Проведено молекулярно-генетическое обследование методом секвенирования нового поколения (платформа Illumina MiSeq) генов, ассоциированных с нарушениями дифференцировки пола, с последующей верификацией результатов секвенированием по Сэнгеру (табл.). В исследуемом образце ДНК выявлен ранее неописанный вариант нуклеотидной последовательности в гене NR5A1 (chr9:127245206, NM_004959.3:c.1216_1217delCT:p.Leu406fs), приводящий к сдвигу рамки считывания. Методом секвенирования по Сэнгеру был проведен поиск данных вариантов у родителей пациентки. В исследуемом образце ДНК матери нуклеотидных последовательностей в гене NR5A1 (chr9:127245206, NM_004959.3:c.1216_1217delCT:p.Leu406fs) выявлено не было. В исследуемом образце ДНК отца был выявлен вариант нуклеотидной последовательности в гене NR5A1 (chr9:127245206, NM_004959.3:c.1216_1217delCT:p.Leu406fs), идентичный ранее обнаруженному у пациентки (рис. 1). После установления генетического варианта пациентке выполнен стимуляционный тест с Синактеном-депо — уровень кортизола плазмы 552 нмоль/л, что исключило гипокортицизм.



Заключение по клиническому случаю 1

Семейный вариант НФП с кариотипом 46XY, отсутствие генетических вариантов, ассоциированных с нечувствительностью к андрогенам и нарушением биосинтеза стероидных гормонов, позволили считать выявленный вариант в гене стероидогенного фактора *NR5A1*, или SF1, вероятно патогенным и каузативным по отношению к выявленной патологии пола у пациента. В данном клиническом случае пациенту с нормальным мужским кариотипом, наличием функционирующих гонад при рождении был ошибочно присвоен женский паспортный пол. Это связано с очень низкой степенью маскулинизации и связанной с этим неверной оценкой строения наружных гениталий у ребенка, по сути имевшего проксимальную гипоспадию и двустороннюю паховую ретенцию яичек, при рождении и в более старшем возрасте. При диагностике НФП в более раннем возрасте пациенту мог быть установлен мужской паспортный пол, проведена соответствующая хирургическая коррекция и

сохранены перспективы спонтанного полового развития и репродукции в соответствии с мужским полом. Однако в возрасте обследования в 7 лет у пациентки была сформирована стойкая самоидентификация в женском поле, что совпадало с решением законных представителей (родителей), поэтому консилиумом специалистов, включавшим психиатра-сексолога, было принято решение о сохранении женского паспортного пола. Несомненно, мнение родителей во многом базировалось не только на медицинских, но и на социальных факторах, связанных с устоявшейся женской половой ролью их ребенка в окружающем социуме, и неготовностью к значимым переменам, связанным со сменой пола, несмотря на тот факт, что только в мужском, сопоставимом с генетическим, поле для данного пациента был возможен прогноз репродукции, при условии проведения хирургической пластики гениталий и низведения тестикул. Но в данном клиническом случае, учитывая поздние сроки установления диагноза, консилиумом специалистов было принято к сведению решение пациентки и родителей и сделано заключение о сохранении пациентке женского паспортного пола, воспитания с проведением хирургической пластики в соответствии с избранным полом.

Клинический случай 2

Пациентка 15 лет обратилась в клинику ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова с жалобами на отсутствие старта пубертата, включая отсутствие менструального цикла. Из анамнеза жизни: от первой беременности, первых родов в срок. Брак неблизкородственный. Не имела хронических заболеваний, интеллектуальное и физическое развитие соответствовало возрасту. Занималась спортом. За 1,5 мес до обращения в клинику отмечала снижение тембра голоса, прогрессирующее увеличение размеров клитора, появление в правой паховой области округлого эластичного образования, которое опустилось в область промежности. Клиническое обследование: рост 178 см (+2,3 SDS), вес 62 кг. Высокородная, телосложение без признаков полового диморфизма. Самоидентификация в женском паспортном поле. Барифония. Отсутствие вторичных половых признаков, соответствующих женскому полу. Ах2Pb3. Вирилизация клитора. Гистероскопия: наружное отверстие уретры расположено низко, вход во влагалище резко сужен и прикрыт единичным лепестком гимена. Диаметр входа во влагалище — 1,0 см, ткани ригидные, не пропускают палец. Слизистая вагины атрофична, шейка матки не визуализируется. Заключение: «Агенезия шейки матки».

магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза: «МРТ-картина недосформированных эктопированных внутренних мужских половых органов, отмечается аномалия развития мюллеровых протоков, шейка мочевого пузыря открывается в уретру, которая проходит, вероятно, в составе плохо развитого губчатого тела. Визуализируются два гипоплазированных пещеристых тела, головка полового члена достоверно не визуализируется (гипоплазия). Позади уретры имеются недосформированные семенные пузырьки. На внутренней поверхности семенных пузырьков имеются две овальной формы структуры размерами 21 × 9 × 14 мм и 14 × 7 × 17 мм — простата. На уровне поверхностного кольца пахового канала слева визуализируется яичко с придатком, размерами 15 × 16 × 30 мм без признаков патологических изменений в их структуре. Семенные канатики недосформированы, больше правый. Правое яичко достоверно не определяется».

Результаты гормонального исследования свидетельствовали о гипергонадотропном гипогонадизме и повышенном уровне андрогенов: лютеинизирующий гормон (ЛГ) 43,8 мЕД/мл, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) 82,1 мЕД/мл, эстрадиол менее 5 пг/мл, тестостерон 9,35 нмоль/л, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПС), 29,49 нмоль/л.

По результатам цитогенетического обследования установлен мужской кариотип 46XY. Молекулярно-генетическое исследование: мутация в гене стероидогенеза *NR5A1* гетерозиготный вариант с.72C>G:p.H24Q. Такая же мутация имеет место у матери пробанда (рис. 2). В клиническом фенотипе матери — гипергонадотропный гипогонадизм, с манифестом в послеродовом периоде. После установления генетического варианта пациентке выполнен стимуляционный тест с Синакеном-депо — уровень кортизола плазмы 672 нмоль/л, что исключило гипокортицизм.



Рис. 2. Молекулярно-генетическое исследование методом нового поколения (NGS, платформа Illumina MiSeq), пациент 2 и его родители

Заключение по клиническому случаю 2

Как и в вышеописанном клиническом случае 1, у второго пациента имел место семейный вариант НФП с кариотипом 46XY, при котором наличие клинического фенотипа нарушения дифференцировки пола с

идентификацией мутации в гене стероидогенного фактора *NR5A1* позволило расценить выявленный вариант вероятно патогенным и каузативным по отношению к патологии пола. В этом случае диагностика НФП произошла в возрасте спонтанного пубертата, который стартовал в соответствии с генетическим полом и вызвал быстро прогрессирующие симптомы вирилизации, определившие в первую очередь поиск опухолевого генеза патологии. Однако выявленный у пациентки женского паспортного пола гипергонадотропный гипогонадизм при нормальном мужском кариотипе 46XY позволил исключить андрогенпродуцирующую опухоль и направить диагностический поиск на установление нозологического варианта НФП. После генетического обследования всей семьи была установлена идентичная мутация у матери, клинически при женском кариотипе 46XX проявившаяся гипергонадотропным гипогонадизмом в молодом взрослом возрасте.

Что касается дальнейшей тактики, то осведомленная о своем диагнозе пациентка была обследована психиатром-сексологом, установившим половую самоидентификацию категорически в женском поле. Учитывая быструю прогрессию вирилизации, была проведена гонадэктомия с последующим назначением заместительной терапии эстрогенами.

Анализируя данный клинический случай, следует также отметить позднюю диагностику нарушения пола, по сути произошедшую в связи со стартом пубертата по гетеросексуальному типу. К этому возрасту у пациентки и ее родителей была сформирована четкая идентификация пола по женскому типу, обусловившая полоролевое поведение и социальную роль в микросоциальной среде. Выявленная патология пола привела к серьезному стрессу в семье и категорическому решению сохранения ранее присвоенного женского паспортного пола. Однако, как и в предыдущем случае, спонтанное половое развитие и возможность фертильности были вероятны только в мужском, в соответствии с генетическим, поле. При условии своевременного, в раннем возрасте, выявления НФП была бы возможность сохранить мужской пол и, после хирургического лечения крипторхизма и гипоспадии, обеспечить физиологическое развитие в данном поле.

Обсуждение

Изучение молекулярно-генетических основ нарушения дифференцировки пола имеет относительно недавнюю историю и при этом быстрый прогресс в течение чуть более двух последних десятилетий. Стероидогенный фактор 1, являющийся продуктом транскрипционной активности одноименного гена *NR5A1*, или *SF1* (OMIM 184757), относится к группе транскрипционных факторов, участвующих в эмбриогенезе ряда стероидогенных органов, к числу которых относятся мужские гонады и надпочечники. По существу своего функционального действия ген *NR5A1* является синергистом гена *SRY* в отношении дифференцировки первичной бипотенциальной гонады в тестикулы. Впервые мутация гена *NR5A1* у человека была описана в 1999 г. Гетерозиготная мутация G35E была выявлена фенотипически у девочки с кариотипом 46XY с симптомами НФП (рудиментарная матка, гипоплазированные тестикулы), которые сочетались с первичной надпочечниковой недостаточностью с манифестом при рождении [10, 11]. Впоследствии в литературе были описаны клинические случаи НФП с мутациями в данном гене и высокой вариабельностью клинических фенотипов. Так, дан ряд описаний пациентов с почти полным женским фенотипом и наличием или отсутствием производных мюллеровых протоков, у которых отсутствовал старт пубертата, диагностировалась первичная аменорея [12, 13]. Наряду с этим позже были опубликованы наблюдения пациентов с мужским фенотипом с недостаточной маскулинизацией, проявляющейся гипоспадией, крипторхизмом. Высказаны предположения о роли характера мутации гена — при мутации в ДНК-связывающем домене клинический фенотип более близок к женскому, в то время как при мутации в лиганд-связывающем домене проявления более «мягкие» и ассоциированы с мужским фенотипом с недостаточной маскулинизацией [13]. Часть пациентов также имели симптомы гипокортицизма. Но в целом описания пациентов с мутацией в гене *NR5A1* свидетельствуют о крайней вариабельности клинических проявлений, что указывает на сложную экспрессию фенотипа с разной пенетрантностью и изменчивым типом наследования патогенных вариантов *NR5A1*. Поэтому трудно установить прямую корреляцию фенотип/генотип.

Анализ современных биоинформационных генетических баз показал возможность развития следующих клинических фенотипов при наличии патогенных вариантов в гене *NR5A1* [14-17]:

- 46XX инверсия пола, тип 4 (OMIM 617480), аутосомно-доминантного типа наследования;
- 46XY инверсия пола, тип 3 (OMIM 612965), аутосомно-доминантного типа наследования;
- надпочечниковая недостаточность (OMIM 612964), аутосомно-доминантного типа наследования;
- преждевременное истощение яичников, тип 7 (OMIM 612964), аутосомно-доминантного типа наследования;
- нарушение сперматогенеза, тип 8 (OMIM 613957), аутосомно-доминантный тип наследования.

Что касается обсуждаемых в настоящей публикации пациенток, то обе имели клинический фенотип, внешне очень близкий к женскому, неопущение гонад, отсутствие надпочечниковой недостаточности и других синдромальных проявлений, что и привело к установлению при рождении женского паспортного пола. Биоинформационный анализ идентифицированных патологических вариантов в гене *NR5A1* в обоих случаях привел к следующему заключению: «Ранее не описанный вариант. Частота GnomAD отсутствует. Критерии ACMG: вероятно патогенный вариант и является возможной причиной заболевания» [14–17]. По описаниям клинических наблюдений пациентов с мутациями в гене стероидогенного фактора, они могут быть хорошо адаптированы как в женском, так и в

мужском поле. Обеим пациенткам, учитывая их самоидентификацию, был сохранен женский паспортный пол.

При этом следует отметить, что, несмотря на значительное снижение маскулинизации, у обеих пациенток все же имели место клинические симптомы, наличие которых при внимательном рассмотрении могло бы стать поводом к направлению на специализированное обследование (частичное сращение шва промежности, или «высокая задняя спайка», клиторомегалия, необычное строение половых губ, двусторонние паховые грыжи у девочки).

Установление диагноза НФП при рождении или в раннем возрасте дало бы возможность присвоения детям пола, соответствующего генетическому, что, принимая во внимание наличие в обоих случаях функционально активных гонад (тестикулов), при своевременном их оперативном низведении, определило бы возможность сохранения репродуктивной функции во взрослом возрасте. Также несомненно, что своевременная диагностика помогла бы избежать тяжелого психосоциального стресса, неизбежного в ситуации поздней диагностики проблем дифференцировки пола.

В заключение считаем целесообразным подчеркнуть важность комплексной оценки всех клинических показателей при осмотрах детей специалистами разного профиля, с акцентированием внимания в том числе на умеренные отклонения в анатомическом строении наружных половых органов, наличие симптомов, описанных выше, сопоставление полученных данных с результатами генетического обследования (кариотипа) и своевременное направление пациентов на специализированное обследование при подозрении на нарушение дифференцировки пола.

Литература

1. Lee P. A., Houk C. P., Ahmed S. F., Hughes I. A. International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex // *Pediatrics*. 2006; 118 (2): 488–500. DOI: 10.1542/peds.2006-0738.
2. Vilain E. Use of Next Generation Sequencing in Clinical Practice: The Example of Disorders/Differences of Sex Development // *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016; 8 (Suppl. 1): 1–17.
3. Никитина И. Л. Старт пубертата — известное и новое // *Артериальная гипертензия*. 2013; 19 (3): 227–236.
4. Baxter R. M., Arboleda V. A., Lee H., Barseghyan H., Adam M. P., Fechner P. Y. et al. Exome sequencing for the diagnosis of 46,XY disorders of sex development // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (2): 333–344. DOI: 10.1210/jc.2014-2605.
5. Lee P. A., Nordenström A., Houk C. P., Ahmed S. F., Auchus R., Baratz A. et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care // *Horm Res Paediatr*. 2016; 85 (3): 158–80. DOI: 10.1159/000442975.
6. Oztn S., Onay H., Atik T., Solmaz A. E., Ozkinay F., Goksen D., Darcan S. Rapid molecular diagnosis with next-generation sequencing in 46XY disorders of sex development cases: efficiency and cost assessment // *Horm Res Paediatr*. 2017; 87 (2): 81–87. DOI: 10.1159/000452995.
7. Eggers S., Sadedin S., van den Bergen J., Robevska G., Ohnesorg T., Hewitt J. et al. Disorders of sex development: insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort // *Genome Biol*. 2016; 17: 243. DOI: 10.1186/s13059-016-1105-y.
8. Buonocore F., Achermann J. C. Human sex development: targeted technologies to improve diagnosis // *Genome Biol*. 2016; 17: 257. DOI: 10.1186/s13059-016-1128-4.
9. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genetics in Medicine*. 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.
10. Калинин Н. Ю., Аносова Т. А., Иоутси В. А., Тюльпаков А. Н. Дефект стероидогенного фактора (SF1) как причина нарушения формирования пола 46XY (первое описание в отечественной литературе) // *Проблемы эндокринологии*. 2016; 1: 55–59. DOI: 10.14341/probl20166215-59.
11. Achermann J. C., Ito M., Ito M. et al. A Mutation In The Gene Encoding Steroidogenic Factor-1 Causes Xy Sex Reversal And Adrenal Failure In Humans // *Nat Genet*. 1999; 22 (2): 125–126. DOI: 10.1038/9629.
12. Lin L., Achermann J. C. Steroidogenic factor-1 (SF-1, Ad4BP, NR5A1) and disorders of testis development // *Sex Dev*. 2008; 2 (4–5): 200–209. DOI: 10.1159/000152036.
13. Lin L., Philibert P., Ferraz-de-Souza B. et al. Heterozygous missense mutations in steroidogenic factor 1 (SF1/Ad4BP, NR5A1) are associated with 46,XY disorders of sex development with normal adrenal function // *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (3): 991–999. DOI: 10.1210/jc.2006-1672.
14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>.
15. <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>.
16. <http://exac.broadinstitute.org/>.
17. <http://www.omim.org/>.

И. Л. Никитина¹, доктор медицинских наук

Е. К. Кудряшова

А. М. Тодиева, кандидат медицинских наук

Р. Т. Бадрутдинов

А. А. Костарева, кандидат медицинских наук

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

¹ Контактная информация: nikitina0901@gmail.com

DOI: 10.26295/OS.2020.83.45.002

К вопросу о своевременной диагностике нарушений формирования пола/ И. Л. Никитина, Е. К. Кудряшова, А. М. Тодиева, Р. Т. Бадрутдинов, А. А. Костарева

Для цитирования: Лечащий врач № 3/2020; Номера страниц в выпуске: 17-21

Теги: дети, формирование пола, мутация, патология развития

© «Открытые системы», 1992-2020. Все права защищены.