

СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ И КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ СИНДРОМЕ ШЕРЕШЕВСКОГО — ТЕРНЕРА

Обзор литературы

С.А. ДРАГУН, Т.В. СЕМИЧЕВА, Е.Н. АНДРЕЕВА
ГУ Эндокринологический научный центр РАМН



Синдром Шерешевского-Тернера СШТ встречается с частотой 1:2500 новорожденных девочек [8, 12, 21, 45, 46, 49—51, 55]. Классическими клиническими проявлениями СШТ являются низкий рост и гипогонадизм. [14, 22, 25, 32, 33, 44, 61, 65].

Половые стероиды играют центральную роль в регуляции костного ремоделирования, развитии, созревании скелета и поддержании костной массы, поэтому изучение метаболизма костной ткани и костного статуса при гипогонадизме, связанном с аномалиями половых хромосом, представляет особый интерес [5, 24, 31, 61].

По данным многих авторов, у пациенток с СШТ имеет место снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) [10, 28, 56, 58, 59], высок риск развития остеопении и остеопороза [2, 15, 19, 29, 60].

До сих пор остается невыясненным, является ли сниженная МПК при этом заболевании только результатом дефицита половых гормонов или потеря костной массы связана с хромосомной аномалией (отсутствие генетического материала X-хромосомы) в комбинации с эстрогенной недостаточностью [10, 37, 56, 59].

Недавно было показано, что у пациентов с СШТ увеличение риска возникновения переломов отмечено уже в детском возрасте и сохраняется на протяжении последующих лет жизни [19]. Это наблюдение подтверждает предположение о том, что низкая МПК — результат как гипоестрогемии, так и, возможно, еще неизвестных механизмов, вызванных хромосомными aberrациями или действием других факторов: как экзогенных, так и эндогенных [18].

Эстрогены контролируют достижение пика костной массы и скорость ее дальнейшего снижения. В среднем пик костной массы у здоровых женщин формируется к 20 годам. Для достижения оптимального пика костной массы у девочек с СШТ необходимо проведение заместительной терапии эстрогенами [3, 34, 35, 38], которая способствует нормализации костного метаболизма и увеличению костной массы, что позволяет сделать вывод в пользу гормональной, а не хромосомной обусловленности нарушения костного метаболизма.

Во время полового созревания у девочек с СШТ, у которых происходит спонтанный пубертат, не нарушается формирование костной массы, хотя они и остаются такими же низкорослыми, как и немениструирующие пациентки [7]. По данным ряда авторов [7,13], при спонтанном пубертате у больных с СШТ наблюдалась нормальная МПК.

По данным Landin [29], у молодых женщин с синдромом Тернера, у которых в момент полово-

го созревания МПК была нормальная, несмотря на кажущуюся адекватной заместительную гормональную терапию, не удалось достичь нормального пика костной массы. Этому обстоятельству может быть найдено несколько объяснений. Прежде всего, у этих пациенток выявлено усиление процессов резорбции кости при исследовании биохимических маркеров костного обмена [29]. Это может быть следствием неадекватной заместительной гормональной терапии, так как большинство женщин получали дозу в 2 мг 17-бета-эстрадиола или ее эквивалент, что, вероятно, недостаточно для молодых женщин с гипогонадизмом. Достижение пиковой костной массы зависит от ряда факторов, таких, как генетические особенности, оптимальная продукция гормонов и ростовых факторов, питание, физическая активность. Во время полового созревания требуется адекватная секреция эстрадиола для нормальной минерализации скелета [4, 43, 62, 63]. Недавно было показано, что секреция эстрадиола до наступления полового созревания имеет значение для раннего роста костей скелета [36]. Часто подросткам с СШТ назначают терапию эстрогенами относительно поздно, чтобы избежать замедления роста тела. В своем исследовании Gravholt [16] показал, что существует определенная связь между возрастом начала заместительной эстрогенотерапии и объемной МПК, что свидетельствует о необходимости своевременного начала стимуляции полового созревания у больных с СШТ, однако для более конкретных выводов необходимы дополнительные исследования.

У женщин с СШТ наблюдается дефицит не только эстрогенов, но и андрогенов, и инсулиноподобного ростового фактора I (ИРФ-I) [1, 16,17], что вносит свой вклад в развитие остеопороза при данном заболевании в сочетании с врожденными скелетными аномалиями [18]. У здоровых женщин андрогены оказывают независимое влияние на набор пиковой костной массы. Известно, что снижение секреции андрогенов играет роль в патогенезе постменопаузального остеопороза [6, 57]. Особое значение в достижении пиковой костной массы имеет также секреция гормона роста и ИРФ-I [26]. Ранее было показано, что, несмотря на практически нормальный уровень общего ИРФ-I, уровень свободного ИРФ-I при СШТ снижен [17]. В последующем на большей выборке было показано, что общий ИРФ-I снижается вместе со связывающим протеином 3 ИРФ-I, который является главным связывающим протеином, а также снижается соотношение ИРФ-I и ИРФ-I СБ-3. Таким образом, это исследование показало, что при СШТ недостаточность гормона роста и ИРФ-I вносит свой вклад в уменьшение площади скелета и МПК [18]. Уровень ИРФ-I в сыворотке

крови положительно коррелирует с показателем МПК в шейке бедра и дистальной части предплечья у здоровых женщин [64]. Недавние исследования показали, что у девочек с СШТ, получавших гормон роста, определяли нормальные значения МПК, несмотря на позднее назначение заместительной терапии эстрогенами [3, 39, 53, 54].

Как показали гистологические исследования, дефицит костной массы при СШТ связан с ускоренным костным обменом, выявленным с помощью маркеров костного ремоделирования. Маркеры костеобразования используются для характеристики различных функций остеобластов. Так, например, выработка N-терминального пропептида проколлагена I (PINP), участвующего в коллагеногенезе, характеризует ранние стадии остеогенеза, в то время как выработка N-терминального пропептида проколлагена III (PIINP) отражает внекостное образование коллагена. Оба показателя не изменяются при синдроме Тернера. Костная щелочная фосфатаза (КЩФ) и остеокальцин (ОК) характеризуют функцию остеобластов. При этом КЩФ отражает формирование матрикса костей, а ОК — его минерализацию. Однако, хотя при СШТ уровень КЩФ снижен в костях, содержание общего остеокальцина в плазме крови остается на нормальном уровне. В то же время маркеры костной резорбции С-терминальный телопептид коллагена I типа (СТх) в крови и экскреция N-терминального телопептида коллагена I типа (NTх) по отношению к креатинину в моче оказываются значимо повышенными.

В исследовании Gravholt [16] наблюдалась прямая корреляция между уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ) и общего ОК в крови и NTх в моче, что подтверждает физиологический эффект ПТГ на костную систему больных с СШТ. Нарушение сопряжения процессов резорбции костной ткани и репаративного костеобразования при синдроме Тернера проявляется в дисбалансе маркеров резорбции и остеогенеза. Относительная недостаточность эстрогенов, гормона роста (ГР) и ИРФ I, нарушение эффект ГР/ИРФ I объясняют задержку линейного роста и остальных воздействий ГР, ИРФ I и эстрогенов на кости при синдроме Тернера [16, 23].

Недавнее клонирование нового гена из псевдоаутосомной области на X и Y хромосоме, который назвали SHOX (short stature homeobox) [11, 47], а также последующие исследования могут пролить свет на механизм формирования костных аномалий при синдроме Тернера. Гаплоидная недостаточность гена SHOX, который эксклюзивно экспрессируется в развивающихся конечностях и 1-й — 2-й жаберных дугах, может объяснить наличие коротких костей и другие особенности скелета при синдроме Тернера: короткие 4-е метакарпальные кости, искривление костей, наличие деформации Маделунга. Предполагается, что ген SHOX подавляет слияние ростовой пластинки и созревание скелета дистальной части конечностей [9], это означает, что гаплоидная недостаточность данного гена может приводить к преждевременному слиянию ростовой пластинки в этой части скелета при СШТ [41]. Это обстоятельство может объяснить возникновение костных диспропорций при СШТ. Более того, было показано, что эстрогены стимулируют созре-

вание дистальных скелетных тканей, в которых идет ускоренное слияние ростовой пластинки вследствие гаплоидной недостаточности гена SHOX, поэтому до наступления спонтанного или индуцированного пубертата скелетные деформации у пациентов могут не проявиться [27].

При СШТ было также выявлено нарушение обмена витамина D [5, 61], в частности, существенное снижение уровня 1,25-дигидроксивитамина D₃ и снижение потребляемого кальция, в то время как метаболизм кальцитонина не нарушался [52]. Имеются данные о нормализации МПК у больных с СШТ, получавших гормон роста [30, 39], однако продолжительность лечения и наблюдения была недостаточной, и отсутствовало наблюдение за контрольной группой.

Таким образом, особенный интерес представляет комплексное изучение костного гомеостаза у взрослых пациенток с СШТ, включая состояние скелета, костного метаболизма и кальциевого гомеостаза [16], с применением двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), оценки костных маркеров, факторов роста и половых стероидов, а также с учетом предшествующей заместительной терапии эстрогенами у больных и адекватной контрольной группы здоровых женщин.

Оценка костного метаболизма и кальциевого гомеостаза весьма существенна при ведении больных с данной патологией. Наиболее чувствительными и информативными являются такие критерии, как проектируемая площадь кости (А, см²), минеральная масса кости (ММК, г), МПК (г/см²) и объемная МПК (vМПК, г/см³). Эти показатели измеряются в костях поясничных позвонков, шейки бедра и предплечье, с использованием метода DXA.

Как уже было отмечено, при СШТ у взрослых женщин часто бывает снижена МПК, что ведет к увеличению риска развития остеопороза и переломов. Вместе с тем задержка роста при данном заболевании ведет к снижению показателей линейного роста, а возможное наличие других эндокринных нарушений может затруднять интерпретацию данных о размерах скелета.

В исследовании Gravholt [16] были включены 60 пациенток с СШТ в возрасте от 22 до 67 лет (в среднем 37 лет) и 181 здоровая женщина соответствующего возраста. В группе пациенток с СШТ 5 имели спонтанные менструации, а 55 получали заместительную терапию 17-бета-эстрадиолом (2 мг) на протяжении всего цикла, а также норэтистероном (1 мг), мед-роксипрогестероном (10 мг) или левоноргестрелом (0,25 мг) в течение 10 дней цикла. Длительность заместительной эстрогенотерапии составила в среднем 16 лет, возраст ее начала — 21 год (от 9 до 60). Пять пациенток предпочли не получать заместительную эстрогенотерапию. У пациенток, получавших и не получавших эстрогены, не было различий по данным DXA и биохимическим параметрам. Лишь у пациенток, не получавших эстрогены, был ниже уровень сывороточного эстрадиола и отмечался более высокий уровень инсулиноподобного фактора роста II и протенина, связывающего инсулиноподобный фактор роста III. Наличие остеопении выявлено у 28% пациенток, остеопороза — у 23%. В поясничных позвонках были

снижены: проектируемая площадь кости — на 18%, ММК — на 27%, МПК — на 11% и vМПК — на 6% соответственно, в шейке бедра были снижены проектируемая площадь кости — на 2%, ММК — на 10%, aМПК — на 8% и vМПК — на 9%. В предплечье три первых показателя были снижены на 53%, 55% и 9% соответственно. Исследование костных маркеров при синдроме Тернера выявило усиленную резорбцию костной ткани (на 21 и 23% увеличивалось содержание СТх и NTx при неизменном содержании ОК) и снижение остеогенеза (на 54% снижалось содержание КЩФ). Уровни в плазме кальция и 25-гидроксивитамина D были снижены на 26%, а уровень ПТГ повышен на 74%. Также были снижены ИРФ-1 (30%), ИРФ-1 СБ-3(18%), тестостерон (50%) и СССГ(40%).

Таким образом, результаты этого исследования показали, что у больных с СШТ резко снижены и ММК, и МПК. При этом корреляции между МПК, с одной стороны, и началом/продолжительностью эстрогенотерапии выявлено не было. Прямая корреляция была между ростом и МПК в любой локализации скелета.

Снижение МПК по Z-критерию у больных составило одно стандартное отклонение, больше всего данный показатель был снижен в мало нагруженных костях запястья, в то время как в относительно нагруженных поясничных позвонках и костях нижних конечностей снижение МПК было существенно меньше. Снижение МПК никак не коррелировало с возрастом пациенток.

Показатель vМПК характеризует, в отличие от МПК, истинное снижение МПК, не связанное с уменьшением размера костей при синдроме Тернера. Исследование выявило достоверное снижение этого показателя на 6% в позвоночнике и недостоверное снижение на 9% в шейке бедра. При этом особенности кариотипа не влияли на площадь костей, их относительную и объемную минеральную плотность.

Таким образом, цитируемое исследование [16] обнаружило снижение размера скелета, площади кости, ММК, МПК и, в меньшей степени, vМПК во всех изученных областях скелета. Усиление резорбции костной ткани в сочетании с нормальным или сниженным костеобразованием свидетельствует о разобщении или дисбалансе процесса костного ремоделирования. Авторы делают заключение о том, что причинами скелетных изменений могут быть как хромосомные аномалии, так и вторичные эндокринные или метаболические сдвиги, связанные с относительным недостатком эстрогенов, тестостерона, снижением уровня ИРФ-1, низким содержанием витамина D и увеличением ПТГ [16].

В проведенных ранее исследованиях МПК измерялась без учета уменьшенных размеров костей [15, 29, 60], за исключением одного исследования [3], где определялась vМПК в поясничных позвонках, которая не отличалась от показателя контрольной популяции. Вместе с тем известно, что двухмерный характер сканирования DXA делает интерпретацию показателя МПК затрудненной именно из-за снижения роста и размеров костей у пациенток с СШТ [42]. При этом важным обстоятельством является наличие диспропорционального роста костей у пациенток с СШТ [20]. При антро-

пометрическом исследовании было установлено, что поясничные позвонки при СШТ имеют обычные пропорции относительно размеров тела, проксимальная часть бедра часто бывает увеличенной, а дистальная часть предплечья — напротив, значительно уменьшенной, по сравнению с контролем. В исследовании Ross и соавт. [48] показано, что у молодых девушек с СШТ увеличивается риск переломов предплечья, несмотря на нормальные значения МПК [48].

Причиной наблюдаемого при СШТ сниженного уровня 25-гидроксивитамина D может быть меньшее пребывание больных на солнце по психологическим причинам, хотя нельзя исключить и нарушение его метаболизма и ограниченный прием с пищей. Это обстоятельство может объяснить также снижение концентрации кальция и повышение уровня ПТГ в плазме, отмеченные исследователями [29], а также усиление резорбции костной ткани (увеличение суточного СТх). При этом уровень 1,25-дигидроксивитамина D (кальцитриола) в плазме был нормальным несмотря на сниженный уровень 25-гидроксивитамина D, что может быть следствием наблюдаемого снижения уровня кальция и повышения уровня паратиреоидного гормона — оба фактора стимулируют образование 1,25-дигидроксивитамина D в почках. Эти данные не подтверждают результатов предыдущего сообщения [52] о нарушении выработки кальцитриола в ответ на снижение кальция в крови у больных с СШТ. Уровень протеина, связывающего витамин D, также остается в пределах нормы у пациенток с СШТ. Этот протеин является переносчиком витамина D, регулирующим его функции на уровне доставки его к клеткам [40]. Эти результаты подтверждают, что концентрация свободного 1,25-дигидроксивитамина D у пациенток с СШТ является нормальной.

Прогностическим фактором размера костей и минеральной плотности костной ткани является система ГР-ИРФ-1. Обнаруженная прямая корреляция между ИРФ-1 и площадью скелета говорит о потенциальном влиянии этой оси на размеры костей. Также содержание кальцитриола и КЩФ является не менее важным прогностическим фактором размера скелета и МПК при СШТ. В ранних исследованиях показана важность исследования уровня показателей ИРФ-1 в крови для предсказания МПК у женщин в менопаузе [64].

Таким образом, снижение площади кости и МПК является характерным для больных с СШТ. В некоторой степени это снижение связано со скелетными аномалиями при данном заболевании, однако в большей степени это связано с относительной эстрогенной недостаточностью и низким уровнем ИРФ-1. Однако vМПК при СШТ снижена в меньшей степени, хотя и достоверно, что говорит о том, что важным фактором изменения показателей МПК является уменьшение размера костей. Многочисленные специфические костные биохимические сдвиги при синдроме Тернера указывают, что принятые схемы эстрогенотерапии, вероятно, являются не совсем адекватными. Более того, уровни тестостерона и общего и свободного ИРФ-1, вероятно, вносят свой вклад в наблюдаемое снижение МПК. В клинической практике у больных с СШТ необходим динамический контроль МПК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Apter D., Lenko H.L., Perheentupa J. et al. Subnormal pubertal increases of serum androgens in Turner's syndrome // *Horm. Res.* 198. Vol. 216. P. 164—173.
2. Bergmann P., Valsamis J., Van Perborgh J. et al. Comparative study of the changes in insulin-like growth factor-I, procollagen-III N-terminal extension peptide, bone gla-protein and bone mineral content in children with Turner syndrome treated with recombinant growth hormone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. Vol. 71. P. 1461—1467.
3. Bertelloni S., Cinquanta L., Baroncelli G.I. et al. Volumetric bone mineral density in young women with Turner's syndrome treated with estrogens or estrogens plus growth hormone // *Horm. Res.* 2000. Vol. 53. N2. P. 72—76.
4. Boot A.M., de Ridder M.A., Pols H.A. et al. Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 57—62.
5. Breuil V., Euller-Ziegler L. Gonadal dysgenesis and bone metabolism // *Joint Bone Spine.* 2001. Vol. 68. N1. P. 26—33.
6. Buchanan J.R., Myers C., Lloyd T. et al. Determinants of peak trabecular bone density in women: the role of androgens, estrogen, and exercise // *J. Bone Miner. Res.* 1988. Vol. 3. P. 673—680.
7. Carrascosa A., Gussinye M., Terradas P. et al. Spontaneous, but not induced, puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients // *J. Bone Miner. Res.* 2000. Vol. 15. P. 2005—2010.
8. Carrel L., Cottle A.A., Goglin K.C., Willard H.F. A first-generation X-inactivation profile of the human X chromosome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96. P. 14440—14444.
9. Clement-Jones M., Schiller S., Rao E. et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome // *Hum. Mol. Genet.* 2000. Vol. 9. P. 695—702.
10. Davies M.C., Gulekli B., Jacobs H.S. Osteoporosis in Turner's syndrome and other forms of primary amenorrhoea // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1995. Vol. 43. P. 741—746.
11. Ellison J.W., Wardak Z., Young M.F. et al. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome // *Hum. Mol. Genet.* 1997. Vol. 6. P. 1341—1347.
12. Elsheikh M., Dunger D. B., Conway G. S., and Wass J. A. H. Turner's Syndrome in Adulthood // *Endocr. Rev.* 2002. Vol. 23. N1. P. 120—140.
13. Emans S.J., Hoffer F.A. et al. Estrogen deficiency in adolescents and young adults: impact on bone mineral content and effects of estrogen replacement therapy // *Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 76. P. 585—592.
14. Ferguson-Smith M.A. Karyotype-phenotype correlation in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformation // *J. Med. Genet.* 1965. Vol. 2. P. 142—155.
15. Garden A.S., Diver M.J., Fraser W.D. Undiagnosed morbidity in adult women with Turner's syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1996. Vol. 45. P. 589—593.
16. Gravholt C.H., Lauridsen A.L., Brixen K. et al. Marked Disproportionality in Bone Size and Mineral, and Distinct Abnormalities in Bone Markers and Calcitropic Hormones in Adult Turner Syndrome: A Cross-Sectional Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 87. N6. P. 2798—2808.
17. Gravholt C.H., Fedder J., Naeraa R.W., Müller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material—a population study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 3199—3202.
18. Gravholt C.H., Frystyk J., Flyvbjerg A. et al. Reduced free IGF-I and increased IGFBP-3 proteolysis in Turner syndrome: modulation by female sex steroids // *Am. J. Physiol.* 2001. Vol. 280. E308—E314.
19. Gravholt C.H., Juul S., Naeraa R.W., Hansen J. Morbidity in Turner syndrome // *J. Clin. Epidemiol.* 1998. Vol. 51. P. 147—158.
20. Gravholt C.H., Naeraa R.W. Reference values for body proportions and body composition in adult women with Turner's syndrome // *Am. J. Med. Genet.* 1997. Vol. 72. P. 403—408.
21. Guarneri M.P., Abusrewil S.A., Bernasconi S. et al. Turner's syndrome // *Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 14. Suppl. 2. P. 959—965.
22. Haber H.P., Ranke M.B. Pelvic ultrasonography in Turner syndrome: standards for uterine and ovarian volume // *J. Ultrasound. Med.* 1999. Vol. 18. P. 271—276.
23. Hochberg Z., Aviram M., Rubin D., Pollack S. Decreased sensitivity to insulin-like growth factor I in Turner's syndrome: a study of monocytes and T lymphocytes // *Eur. J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 27. P. 543—547.
24. Holl R.W., Kunze D., Etzrodt H. et al. Turner syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients // *Eur. J. Pediatr.* 1994. Vol. 153. P. 11—16.
25. Hreinnsson J. G., Otala M., Fridstrom M., et al. Follicles Are Found in the Ovaries of Adolescent Girls with Turner's Syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. N8. P. 3618—3623.
26. Inzucchi S.E., Robbins R.J. Clinical review 61: effects of growth hormone on human bone biology // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. Vol. 79. P. 691—694.
27. Kosho T., Muroya K., Nagai T. et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 4613—4621.
28. Kurabayashi T., Yasuda M., Fujimaki T. et al. Effect of hormone replacement therapy on spinal bone mineral density and T lymphocyte subsets in premature ovarian failure and Turner's syndrome // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1993. Vol. 42. P. 25—31.
29. Landin-Wilhelmsen K., Bryman I., Windh M., Wilhelmssen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome: importance of growth promoting and oestrogen therapy // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1999. Vol. 51. P. 497—502.
30. Lanes R., Gunczler P., Paoli M., Weisinger J.R. Bone mineral density of prepubertal age girls with Turner's syndrome while on growth hormone therapy // *Horm. Res.* 1995. Vol. 44. N4. P. 168—171.
31. Lubin M.B., Gruber H.E., Rimoin D.L., Lachman R.S. Skeletal abnormalities in the Turner syndrome. In: Rosenfeld RG, Grumbach MM, eds. Turner syndrome. New York: Marcel Dekker. 1990. P. 281—300.
32. Lyon A.J., Preece M.A., Grant D.B. Growth curve for girls with Turner syndrome // *Arch. Dis. Child.* 1985. Vol. 60. P. 932—935.
33. Massarano A.A., Adams J.A., Preece M.A., Brook C.G. Ovarian ultrasound appearances in Turner syndrome // *J. Pediatr.* 1989. Vol. 114. P. 568—573.

34. Mauras N., Vieira N.E., Yergey A.L. Estrogen therapy enhances calcium absorption and retention and diminishes bone turnover in young girls with Turner's syndrome: a calcium kinetic study // *Metabolism*. 1997. Vol. 46. P. 908—913.
35. Mora S., Weber G., Guarneri M.P. et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone mineral content in girls with Turner syndrome // *Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 79. P. 747—751.
36. Mullis P.E., Yoshimura N., Kuhlmann B., et al. Aromatase deficiency in a female who is compound heterozygote for two new point mutations in the P450arom gene: impact of estrogens on hypergonadotropic hypogonadism, multicystic ovaries, and bone densitometry in childhood // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 1739—1745.
37. Naeraa R.W., Brixen K., Hansen R.M. et al. Skeletal size and bone mineral content in Turner's syndrome: relation to karyotype, estrogen treatment, physical fitness, and bone turnover // *Calcif. Tissue Int.* 1991. Vol. 49. P. 77—83.
38. Naeraa R.W., Gravholt C.H., Hansen J., et al. Mortality in Turner syndrome. In: Albertsson-Wikland K., Ranke MB, eds. *Turner syndrome in a lifespan perspective: research and clinical aspects*. Amsterdam: Elsevier; 1995. P. 323.
39. Neely E.K., Marcus R., Rosenfeld R.G., Bachrach L.K. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 76. P. 861—866.
40. Norman A.W., Bishop J.E., Collins E.D. et al. Differing shapes of 1,25-dihydroxyvitamin D3 function as ligands for the D-binding protein, nuclear receptor and membrane receptor: a status report // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1996. Vol. 56. P. 13—22.
41. Ogata T., Matsuo N., Nishimura G. SHOX haploinsufficiency and overdosage: impact of gonadal function status // *J. Med. Genet.* 2001. Vol. 138. P. 1—6.
42. Pors Nielsen S., Kolthoff N., Barenholdt O. et al. Diagnosis of osteoporosis by planar bone densitometry: can body size be disregarded? // *Br. J. Radiol.* 1998. Vol. 71. P. 934—943.
43. Prior J.C., Vigna Y.M., Wark J.D. et al. Premenopausal ovariectomy-related bone loss: a randomized, double-blind, one-year trial of conjugated estrogen or medroxyprogesterone acetate // *J. Bone Miner. Res.* 1997. Vol. 12. P. 1851—1863.
44. Ranke M.B., Pfluger H., Rosendahl W., et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature // *Eur. J. Pediatr.* 1983. Vol. 141. P. 81—88.
45. Ranke M.B., Saenger P. Turner's syndrome // *Lancet*. 2001. Vol. 358. N 9278. P. 309—314.
46. Rao E., Weiss B., Fukami M., et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome // *Nat. Genet.* 1997. Vol. 16. P. 54—63.
47. Rao E., Weiss B., Fukami M., et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome // *Nat. Genet.* 1997. Vol. 16. P. 54—63.
48. Ross J.L., Long L.M., Feuillan P. et al. Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991. Vol. 73. P. 355—359.
49. Ruiz C., Lamm F., Hart P.S. Turner syndrome and multiple-marker screening // *Clin. Chem.* 1999. Vol. 45. P. 2259—2261.
50. Saenger P. Turner's syndrome // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. P. 1749—1754.
51. Saenger P., Wikland K.A., Conway G.S. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. N 7. P. 3061—3069.
52. Saggese G., Federico G., Bertelloni S., Baroncelli G.I. Mineral metabolism in Turner's syndrome: evidence for impaired renal vitamin D metabolism and normal osteoblast function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 75. P. 998—1001.
53. Sass T.C., De Muinck Keizer-Schrama S.M., Stijnen T. et al. A longitudinal study on bone mineral density until adulthood in girls with Turner's syndrome participating in a growth hormone injection frequency-response trial // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2000. Vol. 52. P. 531—536.
54. Sass T.C.J., de Muinck Keizer-Schrama S. M. P. F., Stijnen T. et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone (GH) treatment and after discontinuation of GH treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. N 2. P. 769—775.
55. Schmitt K., Haeusler G., Blümel P., et al. Short and long-term (final height) growth responses to growth hormone (GH) therapy in patients with Turner syndrome: correlation of growth response to stimulated GH levels, spontaneous GH secretion, and karyotype // *Horm. Res.* 1997. Vol. 47. P. 67—72.
56. Shore R.M., Chesney R.W., Mazess R.B. et al. Skeletal demineralization in Turner's syndrome // *Calcif. Tissue Int.* 1982. Vol. 34. P. 519—522.
57. Slemenda C., Longcope C., Peacock M. et al. Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri- and postmenopausal women // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 97. P. 14—21.
58. Smith M.A., Wilson J., Price W.H. Bone demineralisation in patients with Turner's syndrome // *J. Med. Genet.* 1982. Vol. 19. P. 100—103.
59. Stepan J.J., Musilova J., Pacovsky V. Bone demineralization, biochemical indices of bone remodeling, and estrogen replacement therapy in adults with Turner's syndrome // *J. Bone Miner. Res.* 1989. Vol. 4. P. 193—198.
60. Sylven L., Hagenfeldt K., Ringertz H. Bone mineral density in middle-aged women with Turner's syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* 1995. Vol. 132. P. 47—52.
61. Taback S.P., Deal C., Van Vliet G. Turner's syndrome // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336. N 21. P. 1527; author reply 1527—1528.
62. Theintz G., Buchs B., Rizzoli R. et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 75. P. 1060—1065.
63. Vaananen H.K., Harkonen P.L. Estrogen and bone metabolism. *Maturitas* 23 (Suppl). 1996. S. 65—S. 69.
64. Vestergaard P., Hermann A.P., Orskov H., Mosekilde L. Effect of sex hormone replacement on the insulin-like growth factor system and bone mineral: a cross-sectional and longitudinal study in 595 perimenopausal women participating in the Danish Osteoporosis Prevention Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 2286—2290.
65. Weiss L. Additional evidence of gradual loss of germ cells in the pathogenesis of streak ovaries in Turner's syndrome // *J. Med. Genet.* 1971. Vol. 8. P. 540—544.