

УДК: 616.61-008.64 ГРНТИ: 76.29.37

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ПОЛОВУЮ ФУНКЦИЮ У ЖЕНЩИН

Е. Г. Сазонова*¹, Т. В. Мохорт²

¹ Городской эндокринологический диспансер

Беларусь, 220029, г. Минск, ул. Киселева, 7

² Белорусский государственный медицинский университет

Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83

* email: trofi_elena@mail.ru

В статье изложены современные представления о гормональных дисфункциях у женщин репродуктивного периода, пре- и постменопаузы при хронической болезни почек (ХБП), включающих нарушения половой и репродуктивной функции, менструального цикла, снижение фертильности, повышение рисков невынашивания беременности при ее наступлении, а также влияния почечно-заместительной терапии (ПЗТ) на половую и репродуктивную функции. Нарушения менструального цикла характеризуются анаовуляторными циклами, может наблюдаться аменорея. В основе гормональных дисфункций лежит отсутствие пиков ЛГ и изменения концентрации эстрадиола в зависимости от фазы цикла, гипоэстрогемия, гиперпролактинемия. В экспериментальных исследованиях показан нефропротективный эффект эстрогенов посредством влияния на синтез и высвобождению вазоактивных веществ, цитокинов и других факторов роста, которые ответственны за нарушение функции мезангиальных клеток, а также предотвращение действия трансформирующего фактора роста β -1 (ТФР- β -1), играющего роль в процессах гломерулосклероза.

Ключевые слова: гормональные дисфункции, хроническая болезнь почек, почечно-заместительная терапия, аменорея, бесплодие, ановуляция, гиперпролактинемия.

THE INFLUENCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE ON SEXUAL FUNCTION OF WOMEN

E. G. Sazonova*¹, T. V. Mokhort²

¹ Healthcare Committee City Endocrinological Dispensary

7 Kiselev str., 220029, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University

83 Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Belarus

* email: trofi_elena@mail.ru

The article describes the current view on hormonal changes in women of reproductive age, pre- and postmenopause with chronic kidney disease (CKD), including sexual and reproduction function disturbances, menstrual cycle changes, infertility and miscarriage, as well as the influence of renal replacement therapy (RRT) on sexual and reproductive function. Menstrual cycle changes characterized as anovulation and amenorrhea. The lack of LH peaks and absence of estradiol changes according to menstrual cycle phase, hypoestrogenemia, hyperprolactinemia are the basis of hormonal dysfunction. Results of experimental studies have shown renoprotective effect of estrogens by influencing the synthesis and release of vasoactive substances, cytokines and other growth factors that are responsible for the functional abnormalities of mesangial cells, and preventing the action of transforming growth factor β -1 (TGF- β -1), which plays a role in the process of glomerulosclerosis.

Keywords: Hormonal dysfunction, chronic kidney disease (CKD), renal replacement therapy (RRT), amenorrhea, infertility, anovulation, hyperprolactinemia.

Нарушения репродуктивной и половой функции распространены у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Более 50% пациентов обоих полов предъявляют жалобы на снижение либидо и невозможность поддерживать нормальную половую жизнь [1, 2]. Проблема половой дисфункции при ХБП приобретает все большую актуальность, что обусловлено увеличением продолжительности жизни пациентов с ХБП за счет проведения почечно-заместительной терапии (ПЗТ) и трансплантации. Генез половой дисфункции мультифакториален и, первично имеет органическую природу. В основе нарушений менструальной функции и фертильности у женщин с ХБП, лежат гормональные нарушения, которые приводят к менструальным дисфункциям, аменорее, бесплодию ко времени развития ХБП С5. Кроме того, в патофизиологических механизмах формирования половой дисфункции, которая возникает задолго до критической стадии ХБП и усугубляется с началом ПЗТ играют роль периферической нейропатии, сосудистые нарушения, психогенный дисбаланс, комплекс побочных эффектов интенсивной лекарственной терапии [3, 4].

Нарушения половой функции и продукции гормонов, принимающих участие в её регуляции у женщин с ХБП репродуктивного периода. Аменорея регистрируется у 50-100% женщин с ХБП С5. Среди менструирующих пациенток в 50-80% случаев наблюдаются такие нарушения менструального цикла, как полименорея, меноррагии, олигоменорея [5, 6]. Одним из проявлений нарушения менструальной функции являются анаовуляторные циклы, встречающиеся у 90% женщин с ХБП и вызывающие бесплодие [7]. При этом первоочередным нарушением является нарушение эффектов прогестерона - не проявляются преовуляторные пики ЛГ и изменения концентрации эстрадиола по фазам цикла, отсутствует увеличение базальной температуры тела во время предполагаемой овуляции, что подтверждается результатами биопсии эндометрия. Отсутствие пика ЛГ частично отражает нарушения в отрицательной обратной связи с эстрадиолом, в то время как назначение экзогенных эстрогенов с целью имитации преовуляторного всплеска эстрадиола, не увеличивает высвобождение ЛГ [8]. Однако, при назначении низких доз

эстрадиола не происходит ингибирования высвобождения гонадотропинов, что подтверждается способностью кломифена повышать секрецию ЛГ и ФСГ.

Остается неясным, где происходят первичные изменения - в циклической продукции гонадолиберина в гипоталамусе (вследствие нарушения продукции гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ), либо гонадотропинов в передней доле гипофиза [7]. К настоящему времени выявлен целый ряд факторов, оказывающих влияние на продукцию ГРГ и гонадотропинов. Из-за отсутствия нормального циклического выброса ГРГ гипоталамусом, нарушается пульсирующий характер секреции ЛГ, уровень которого значительно повышается, а ответ ЛГ на стимуляцию ГРГ замедляется. Уровень ФСГ остается в пределах нормальных значений в фолликулярной и лютеиновой фазах. При этом экзогенный ГРГ может вызывать лишь небольшое повышение ФСГ, снижая соотношение ФСГ/ЛГ и подтверждая наличие нарушений в гипоталамо-гипофизальной оси [8]. Доказана зависимость секреции гонадотропинов от обмена кальция и фосфора, метаболизм которых нарушен при ХБП. Существуют предположения о возможном участии эндогенных опиатов в контроле за пульсирующей секрецией ЛГ. Уровень циркулирующих эндогенных эндорфинов повышен при ХБП вследствие снижения ренального клиренса опиатов, при котором уменьшается высвобождение ГРГ, что может ингибировать овуляцию [4]. По данным W. Grzeszczak et al., несмотря на то, что плазменные концентрации β -эндорфина и β -липотропина находятся в пределах нормальных значений при ХБП, назначение налоксона вызывает увеличение пульсации ЛГ как у мужчин, так и у женщин [9].

Важным фактором, вызывающим половую дисфункцию при ХБП является гиперпролактинемия. Уровень пролактина и его биологическая активность повышены у женщин с ХБП [10]. Повышение уровня сывороточного пролактина коррелирует со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и связано, во-первых, со снижением допаминергического влияния на его высвобождение из гипофиза, во-вторых, со снижением высвобождения ГРГ. Гиперсекреция пролактина при ХБП остается автономной, что подтверждается безуспешностью попыток стимулировать или подавить его высвобождение [4]. Повышение уровня пролактина может инициировать нарушения в гипоталамо-гипофизарной оси и стимулировать развитие менструальных нарушений (аменореи и олигоменореи) и галактореи у женщин с ХБП [11]. В тоже время терапия агонистами рецепторов дофамина у женщин с ХБП редко нормализует менструальный цикл и устраняет галакторею, несмотря на нормализацию плазменной концентрации пролактина. Приведенный факт позволяет предполагать, что гиперпролактинемия не является первичным нарушением, инициирующим половую дисфункцию при ХБП.

Концентрация эстрадиола у пациенток с ХБП остается в пределах нормальных значений, однако при сочетании с гиперпролактинемией наблюдается снижение его уровня и не регистрируются характерные циклические изменения концентрации эстрадиола [8].

Одной из частых причин ХБП является диабетическая нефропатия. Влияние эстрогенов на развитие и прогрессирование диабетической нефропатии активно изучается. Известно, что эстрогены влияют на развитие и прогресс ХБП, не ассоциированной с сахарным диабетом (СД) [12, 13]. Частота ХБП значительно выше у женщин с СД по срав-

нению с женщинами без СД, как в пре-, так и в постменопаузе [14, 15]. В тоже время результаты нескольких клинических исследований свидетельствуют о том, что ХБП при СД, прогрессирует быстрее у мужчин, чем у женщин, что позволяет предположить роль защитную эстрогенов в развитии ХБП [16, 17, 18]. В других исследованиях подтверждено, что женский пол ускоряет прогрессию ХБП при развитии диабетической нефропатии. Также имеются данные об отсутствии различий в частоте и/или скорости прогрессирования ХБП между мужчинами и женщинами [19, 20, 21].

С другой стороны, наличие СД определяет самостоятельные половые дисфункции. Результаты нескольких исследований свидетельствуют о снижении концентрации циркулирующего эстрадиола у женщин с СД 1 типа, предполагая возможную ассоциацию СД с нарушениями в биосинтезе половых гормонов. Аналогичные результаты получены в экспериментальных моделях СД 1 типа [22, 23, 24]. Подтверждениями связи СД 1 типа с нарушениями концентрации половых гормонов у женщин являются более частые дисфункции яичников, увеличение возраста наступления менархе, повышенный риск развития менструальных аномалий и нормального течения беременности (спонтанные аборт и наличие врожденных пороков развития) по сравнению с женщинами без СД [25]. У женщин с СД 2 типа наблюдается снижение плазменной концентрации эстрадиола, что также является каузальным фактором половых дисфункций [26]. У пациенток, которым диагноз СД был выставлен до полового созревания, наблюдается латентный период до появления микроальбуминурии. Напротив, у пациенток с диагнозом СД, выставленным после пубертатного периода микроальбуминурия может персистировать постоянно [27, 28].

Применение оральных контрацептивов, содержащих высокие дозы эстрогенов, ассоциировано с риском развития макроальбуминурии. [29] Однако в другом исследовании при приеме оральных контрацептивов, содержащих низкие дозы эстрогенов, не наблюдалось никаких эффектов на экскрецию альбумина с мочой. [30] Эти наблюдения не только указывают на значимость конкретной дозы гормонов, но и на длительность заместительной гормональной терапии. Возможно, применение высоких доз эстрогенов при длительной гипоестрогении может приводить к гиперактивации клеточных путей метаболизма, регулируемых эстрогенами [12]. Половые гормоны могут влиять на множество процессов, вовлеченных в патогенез ХБП, включая клеточную пролиферацию, синтез и деградацию коллагена и протеогликанов [31]. В эксперименте доказано, что эстрогены, в частности, 17- β эстрадиол, могут предотвращать действие трансформирующего фактора роста β -1 (ТФР- β -1), образование которого индуцировано гломерулопатией, а также препятствовать синтезу и высвобождению вазоактивных веществ, цитокинов и других факторов роста, которые ответственны за нарушение функции мезангиальных клеток. [15] 17- β эстрадиол замедляет прогрессию диабетической болезни почек посредством влияния на внеклеточный матрикс, ТФР- β и экспрессию регуляторных белков. Кроме того, эстрогены обладают антиоксидантными свойствами, что может обеспечивать ренопротективный эффект, который м.б. реализован у женщин [32]. Доказано, что 17- β эстрадиол играет важную роль в регуляции активности NO-синтазы и сосудистых факторов, принимающих участие в клеточном

росте мезангия [33]. Эстрогены также воздействуют на эндотелиальные клетки. Определено, что эстрон обладает значимым биологическим влиянием на продукцию эндотелием вазоактивных веществ, пролиферацию, апоптоз и клеточные события. В частности, эстрогены способны снижать оксидазную активность НАТФ-азы в почечном матриксе, предотвращая тем самым гломерулосклеротические процессы [34].

Дополнительный механизм влияния эстрогенов на прогрессию ХБП обусловлен влиянием на процессы склерозирования и развития фиброза. Так, 17-β эстрадиол замедляет прогрессирование гломерулосклероза и тубулярного интерстициального фиброза в диабетической и недиабетической почках, что достигается за счет снижения синтеза коллагена типа I и IV, стимулирования экспрессии металломатричных протеиназ, ингибированием апоптоза [12]. Одновременно 17-β эстрадиол вызывает снижение экспрессии рецепторов ангиотензина-1 и эндотелина-1, которые стимулируют аномальный клеточный рост, формирование экстрацеллюлярного матрикса и приводят к сосудистой дисфункции, ассоциированной с ХБП. [12]

Приведенные факты позволяют считать, что 17-β эстрадиол может способствовать замедлению развития ХБП С5 у женщин до наступления менопаузы [33].

Половая дисфункция у женщин в постменопаузе. У женщин в постменопаузе с ХБП уровни гонадотропинов не отличаются от того, что характерно для женщин без ХБП аналогичного возраста [8]. Это свидетельствует о том, что механизм отрицательной обратной связи между эстрогенами и ЛГ и ФСГ остается интактным при уремии. Однако отмечено снижение возраста наступления менопаузы у женщин с ХБП по сравнению со здоровыми женщинами [4].

Нарушения половой функции у женщин с ХБП на фоне ПЗТ. Начало ПЗТ, как правило, не приводит к восстановлению менструального цикла, который остается нерегулярным, со скудными кровянистыми выделениями [35]. ПЗТ нарушает циклическое высвобождение ГРГ гипоталамусом, что ведет к потере нормальной пульсирующей секреции ЛГ гипофизом и увеличению уровня ЛГ. Уровень ФСГ остается в пределах нормальных значений. Повышенный уровень пролактина вызывает нарушения менструального цикла (амеоррея и олигоменоррея) на ПЗТ [11]. До 40% женщин при этом имеют и галакторею [11].

Менструальная дисфункция может проявиться развитием обильных маточных кровотечений, приводящих к значительной потере крови и требующих трансфузиологических назначений. Патологический механизм формирования кровотечений базируется на развитии уремии, коагулопатии и применении гепарина при проведении ПЗТ. Одним из факторов дисменореи при ХБП на фоне ПЗТ является повышение частоты образования кист яичников, что приводит к необходимости дифференцирования патологии с синдромом поликистозных яичников и другими андрогенпродуцирующими опухолями яичников [36].

Сохранение менструальной дисфункции определяет крайне редкое наступление беременности при значительном нарушении функции почек и значительно повышает риски ее спонтанного прерывания [37].

Заместительная гормональная терапия у пациенток на ПЗТ оказывает положительное влияние на половую дисфункцию и нарушения в фосфорно-кальциевом обмене как у молодых женщин, так и у пременопаузальных паци-

енток, вызывая регулярные менструальноподобные кровотечения, улучшение сексуальной функции, нормализацию липидного профиля, и играет роль в предупреждении кардиоваскулярных событий и, возможно, в улучшении когнитивной функции [38].

После успешной ренотрансплантации наблюдается нормализация уровней половых гормонов и овуляторных менструальных циклов [39]. Кроме того, отмечена протективная роль эстрадиола на процесс отторжения трансплантата в исследованиях Müller V. et al [40].

В эксперименте терапия эстрадиолом приводила к улучшению функции трансплантата, снижению гломерулосклероза и уменьшению клеточной инфильтрации, уменьшению уровней белков ICAM-1, фибронектина, ламинина, и снижению экспрессии ТФР-β-1.

Заключение. Изменения половой и репродуктивной функции у женщин с ХБП включают нарушения менструального цикла вплоть до аменореи, комплекс гормональных нарушений, снижение фертильности, а также повышают риски невынашивания беременности при ее наступлении. Эти изменения имеют преимущественно органическую природу, вызваны непосредственным влиянием уремии, и могут ассоциироваться с другими коморбидными факторами. Изменения в оси гипоталамус-гипофиз-яичники возникают задолго до ХБП С5 и ухудшаются к моменту инициации ПЗТ. Однако ПЗТ сама по себе улучшает прогноз в отношении сердечно-сосудистых событий, а также способствует некоторой обратимости изменений со стороны сексуальной и репродуктивной функций. Данные исследований демонстрируют факт большей встречаемости и прогрессирования ХБП у пациенток с СД по сравнению с женщинами без СД. Причинами потери женского пола как защитного фактора развития ХБП при СД могут служить снижение плазменной концентрации эстрадиола, аномалии на уровне эстрогеновых рецепторов и нарушение клеточных путей метаболизма эстрадиола в почках. Относительно недавно вклад прямых и опосредованных эффектов половых гормонов, в частности эстрогенов, в патофизиологию диабетической ХБП стал темой множества интенсивных исследований, выявляя необходимость дальнейшей разработки этого научного направления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Procci WR, Goldstein DA, Adelstein J, Massry SG. Sexual dysfunction in the male patient with uremia: A reappraisal // *Kidney Int*, 1981;19: 317–323.
2. Toorians AW, Janssen E, Laan E, Gooren LJG, Giltay EJ, Oe PL, Donker AJM, Everaerd W. Chronic renal failure and sexual functioning: Clinical status versus objectively assessed sexual response // *Nephrol Dial Transplant*, 1997; 12: 2654–2663.
3. Finkelstein SH, Finkelstein FO. Evaluation of sexual dysfunction in dialysis patients // *Dialysis Therapy*, 2002; 3: 368–73.
4. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia // *J Am Soc Nephrol*, 1999;10:1381–8.
5. Goodwin NJ, Valenti C, Hall JE, Friedman EA. Effects of uraemia and chronic hemodialysis on the reproductive cycle // *Am J Obstet Gynaecol*, 1968;100:528–35.
6. Morley JE, Distiller LA, Epstein S, Katz M, Gold C, Sagel J, et al. Menstrual disturbances in chronic renal failure // *Horm Metab Res*, 1979;11:68–72.
7. Ginsburg ES, Owen WF Jr. Reproductive endocrinology and pregnancy in women on hemodialysis // *Semin Dial*, 1993; 6: 105–116.
8. Lim VS, Henriquez C, Sievertsen G, Frohman LA. Ovarian function in chronic renal failure: Evidence suggesting hypothalamic anovulation // *Ann Intern Med*, 1980; 93: 21–27.
9. Grzeszczak W, Kokot F, Dulawa J. Effects of naloxone administration on endocrine abnormalities in chronic renal failure // *Am J Nephrol*, 1997;7:93–100.
10. Biasioli S, Mazzali A, Foroni R, D'Andrea G, Feriani M, Chiaramonte S, et al. Chronobiological variations of prolactin (PRL) in chronic renal failure (CRF) // *Clin Nephrol*, 1988;30:86–92.
11. Rathi M, Ramachandran R. Sexual and gonadal dysfunction in

- chronic kidney disease: Pathophysiology // *Indian J Endocrinol Metab*, 2012; 16(2): 214–219.
12. Maric C, Sullivan S. Estrogens and the diabetic kidney // *Gend Med*, 2008; 5(Suppl A): 103–113.
 13. Silbiger S, Neugarten J. Gender and human chronic renal disease // *Gend Med*, 2008; 5(Suppl A): 3–10.
 14. Schaefer F, Veldhuis JD, Robertson WR, Dunger D, Schärer K. The Cooperative Study Group on Pubertal Development in Chronic Renal Failure. Immunoreactive and bioactive luteinizing hormone in pubertal patients with chronic renal failure // *Kidney Int*, 1994; 45:1465–76.
 15. Neugarten J. Gender and the progression of renal disease // *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13:2807–2809.
 16. Jacobsen P, Rossing K, Tarnow L, et al. Progression of diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients // *Kidney Int Suppl*, 1999; 71: 101–105.
 17. Jones CA, Krolewski AS, Rogus J, Xue JL, Collins A, Warram JH. Epidemic of end-stage renal disease in people with diabetes in the United States population: do we know the cause? // *Kidney Int*, 2005; 67: 1684–9.
 18. Sibley SD, Thomas W, de B, I, Brunzell JD, Steffes MW. Gender and elevated albumin excretion in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort: role of central obesity // *Am J Kidney Dis*, 2006; 47: 223–32.
 19. Holl RW, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent vs intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control // *Diabetes Care*, 1999; 22: 1555–60.
 20. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Prospective Study Group // *Diabetes Care*, 1999; 22: 495–502.
 21. Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study // *Diabetes Care*, 2002; 25: 859–64.
 22. Salonia A, Lanzi R, Scavini M, et al. Sexual function and endocrine profile in fertile women with type 1 diabetes // *Diabetes Care*, 2006; 29:312–316.
 23. Sowers M, Derby C, Jannausch ML, et al. Insulin resistance, hemostatic factors, and hormone interactions in pre- and perimenopausal women: SWAN // *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88:4904–4910.
 24. Wells CC, Riazi S, Mankhey RW, et al. Diabetic nephropathy is associated with decreased circulating estradiol levels and imbalance in the expression of renal estrogen receptors // *Gend Med*, 2005; 2:227–237.
 25. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: Nationwide prospective study in the Netherlands // *BMJ*, 2004; 328:915.
 26. Stamatakis KE, Spina J, Rangou DB, et al. Ovarian function in women with non- insulin dependent diabetes mellitus // *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996; 45:615–621.
 27. Svensson M, Nystrom L, Schon S, Dahlquist G. Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease: A nationwide population-based study // *Diabetes Care*, 2006; 29:538–542.
 28. Lane PH. Diabetic kidney disease: Impact of puberty // *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002; 283:589–600.
 29. Ahmed SB, Hovind P, Parving HH, et al. Oral contraceptives, angiotensin-dependent renal vasoconstriction, and risk of diabetic nephropathy // *Diabetes Care*, 2005; 28:1988–1994.
 30. Garg SK, Chase HP, Marshall G, et al. Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus // *JAMA*, 1994; 271:1099–1102.
 31. Nielsen BC, Krag S, Osterby R, Flyvbjerg A, Nyengaard J, Forman A, Wogensen I. Transforming growth factor beta1-induced glomerulopathy is prevented by 17-beta-estradiol supplementation // *Virchows Arch*, 2004; 444 (6): 561–6.
 32. Ji H, Zheng W, Menini S, Pesce C, Kim J, Wu X, Mulrone SE, Sandberg K. Female protection in progressive renal disease is associated with estradiol attenuation of superoxide production // *Gend Med*, 2007; 4 (1): 56–71.
 33. Negulescu O., Bogdan I., Lei J., Devarajan P., Silbiger S., Neugarten J. Estradiol reverses TGF-beta1- induced mesangial cell apoptosis by a casein kinase 2-dependent mechanism // *Kidney Int*, 2002; 62 (6): 1989–98.
 34. Gluhovschi G, Gluhovschi A, Anastasiu D, Petrica L, Gluhovschi C, Velciov S. Chronic Kidney Disease and the Involvement of Estrogen Hormones in its Pathogenesis and Progression // *Rom. J. Intern. Med.*, 2012; 50(2):135–144.
 35. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis // *Am J Kidney Dis*, 1997; 29: 685–690.
 36. Thaysen JH, Olgaard K, Jensen HG. Ovarian cysts in women on chronic intermittent haemodialysis // *Acta Med Scand*, 1975; 197:433–7.
 37. Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease // *Am J Kidney Dis*, 1999; 33: 235–252.
 38. Hou S., Grossman S.. Obstetric and gynecologic issues, in: Daugirdas J.T., Blake P.G., Ing T.S., Handbook of Dialysis, 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 2007; 672–684.
 39. Ghazizadeh S., Lessan-Pezeshki M.. Reproduction in women with end-stage renal disease and effect of kidney transplantation // *Iran J Kidney Dis*, 2007; 1 (1): 12–5.
 40. Müller V., Szabó A., Viklicky O., Gau L., Pörtl S., Philipp T., Heemann U.W.. Sex hormones and gender related differences: their influence on chronic renal allograft rejection // *Kidney Int*, 1999; 55 (5): 2011–20.

Поступила в редакцию 26.09.2016