Новикова О.Н., Тришкин А.Г., Ушакова Г.А., Артымук Н.В., Киприна Е.С.

Кемеровская государственная медицинская академия, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово

ГОРМОНАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПЛАЦЕНТЫ В КОНЦЕ БЕРЕМЕННОСТИ И В РОДАХ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ПЛОДНОГО ЯЙЦА

Объект исследования. 308 беременных женщин: І группа – 177 женщин с ТОКСН-инфекциями, ІІ группа сравнения – 131 женщина с неинфицированным плодным яйцом; уровень плацентарного лактогена (ЧПЛ), свободного эстриола (ЕЗ), хорионического гонадотропина (ХГЧ), кортизола (К) в сыворотке крови матери в конце беременности, во втором периоде родов и в пуповинной крови.

Цель исследования — изучение гормональной функции плаценты во время беременности и в родах у пациенток с инфицированным плодным яйцом.

Методы исследования. Выкопировка данных из обменных карт беременных (форма № 113) и историй родов (форма № 003/у); клиническое обследование беременных; прямой конкурентный иммуноферментный анализ с использованием стандартных тест-систем.

Основные результаты. Особенностями состояния фетоплацентарного комплекса в конце беременности являются более низкие концентрации ЧПЛ, К, ХГЧ. В родах отмечалось более низкое содержание ЧПЛ и К и более высокое – ХГЧ. Уровень ЧПЛ, ЕЗ и К у новорожденных от инфицированных матерей был значимо ниже новорожденных группы сравнения.

Выводы. К концу беременности и в процессе родов функциональные и адаптационные резервы фетоплацентарного комплекса у пациенток с инфицированным плодным яйцом и их плодов значимо ниже, чем в группе неинфицированных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: TORCH-инфекции; плацента; хорионический гонадотропин; плацентарный лактоген; кортизол.

Novikova O.H., Trishkin A.G., Ushakova G.A., Artymuk N.V., Kiprina E.C.

Kemerovo State Medical Academy,

Complex issues of cardiovascular diseases, Kemerovo

HORMONAL FUNCTION OF THE PLACENTA AT THE END OF THE PREGNANCY AND THE BIRTH WHEN INFECTED WITH THE PRENATAL INFECTION



Research materials. 308 pregnant women: I group = 177 women with TORCH-infections, II comparison group = 131 women with not infected fetal egg; the level of placental lactogen (PL), free estriol (uE3), human chorionic gonadotropin (HCG), cortisol (C) in the blood serum of mother at the end of the pregnancy, in the second stage of labor and in umbilical cord blood. Research objective = studying of hormonal function of the placenta current pregnancy and labor in patients with an infected fetal egg.

Research methods. Random sample of the data from metabolic cards of pregnant women (the form N 113) and stories of deliveries (the form N 003/u); clinical inspection of pregnant women and newborns; direct competitive immune-enzyme analysis using of standard test-systems.

Results of research. Features of the condition of the fetoplacental complex at the end of pregnancy are more low concentrations of PL, C, HCG. At birth there was a low content of PL and C and more high – HCG. The level of PL, uE3 and C the newborns of infected mothers was significantly lower newborn comparison group.

The conclusion. At the end of pregnancy and during birth functional and adaptive reserves fetoplacental complex at patients with an infected fetal egg and their fetus is significantly lower than in the group of not infected fetal.

KEY WORDS: TORCH-infections: placenta: chorionic gonadotropin: placental lactogen: cortisol.

дной из основных проблем акушерства и перинатологии является патология плаценты и связанная с ней перинатальная заболеваемость и смертность [1]. От структурного и функционального состояния плаценты во время беременности и в родах во многом зависит не только течение анте- и интранатального периода жизни, но и здоровье на протяжении последующей жизни человека [2]. В настоящее время известно, что одной из основных причин развития плацентарной недостаточности является инфекция. Как бактериальные, так и вирусные заболевания, а также их сочетания в период беременности, часто приводят к инфекционному поражению последа и недостаточности плаценты [1, 3].

Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют, что современные представления о репродуктивной функции не могут формироваться без учета огромного и важного вклада нейроиммуноэндокринных структурно-функциональных связей, формирующихся непосредственно в эндометрии и плаценте [4]. В обеспечении межклеточных и межтканевых взаимодействий при нормальном развитии и функционировании плаценты значительную роль играет диффузная нейроиммуноэндокринная система, клетки и молекулы которой активно присутствуют в плаценте [4, 5].

В плаценте или с ее участием образуется большое количество гормонов. Биологическое действие хорионического гонадотропина (ХГЧ) заключается в стимуляции желтого тела для обеспечения непрерывной продукции прогестерона, синтеза эстрогенов в ФПК, а также участии в процессе ароматизации андрогенов плодового происхождения. Кроме того, ХГЧ принимает участие в регуляции продукции стероидов у плода, в формировании функциональной активности его гонад и надпочечников, в торможении иммунологических реакций беременной и в предотвращении отторжения плодного яйца за счет индукции супрессорных Т-клеток и др. [6-9]. Плацентарный лактоген (ЧПЛ) является основным «метаболическим»

Корреспонденцию адресовать:

НОВИКОВА Оксана Николаевна, 650065, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 70, кв. 21. Тел.: 8 (3842) 51-11-73: +7-904-967-84-29.

E-mail: Oxana777_07@mail.ru

гормоном, обеспечивающим плод питательными веществами. Он перестраивает метаболические процессы в организме матери, направляя их на мобилизацию энергоресурсов для роста и развития плода [10-12]. Физиологическая роль эстрогенов заключается в регуляции биохимических процессов в миометрии, обеспечении нормального роста и развития матки во время беременности, увеличении активности ферментных систем, повышении энергетического обмена и утилизации гликогена и аденозинтрифосфата и др. [13]. Снижение уровня эстриола, постоянная низкая концентрация его или недостаточный подъем его уровня указывает на нарушения со стороны ФПК [14-17]. Кортизол является одним из регуляторов углеводного обмена в организме, а также принимает участие в развитии стрессовых реакций [18].

Цель исследования — изучение гормональной функции плаценты во время беременности и в родах у пациенток с инфицированным плодным яйцом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки состояния гормональной функции плаценты в конце беременности и во втором периоде родов проведено ретроспективное исследование случай-контроль, в которое включены 308 женщин, родоразрешенных в родильном доме № 1 МБУЗ ГКБ № 3 им. М.А. Подгорбунского г. Кемерово за период 2009-2010 гг. Все пациентки были разделены на 2 группы. В I группу были включены 177 женщин с инфицированным плодным яйцом, во II — 131 женщина с неинфицированным плодным яйцом. Критерии включения в I группу: наличие клинически и лабораторно подтвержденных во время беременности инфекций TORCH-комплекса, морфологически подтвержденного диагноза гематогенного поражения последа. Критерии включения во II группу: отсутствие каких-либо клинических и лабораторных данных у матери и новорожденного инфекций TORCHкомплекса, отсутствие воспалительных изменений в последе при морфологическом исследовании. Критерии исключения из исследования: наличие тяжелой соматической патологии, преэклампсия во время настоящей беременности, курение, изосерологическая несовместимость крови матери и плода по группе или резус-фактору, наличие в организме матери очагов инфекции (гестационного пиелонефрита, бронхита, пневмонии, инфекций кожи и т.д.), отсутствие информированного согласия на участие в исследовании. Исследование проведено в соответствии со стандартами этического комитета КемГМА, разработанными в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000 г.) и «Правилами клинической практики в РФ» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.).

Средний срок беременности в группах на момент исследования не имел различий и составил, соответственно, $39,33 \pm 0,15$ и $39,53 \pm 0,17$ недель (p = 1,000). В І группе чаще отмечалось такое осложнение течения беременности, как угрожающее прерывание беременности (78,53 % и 63,61 %, р = 0,004). Такие осложнения беременности, как нарушение плацентации (21,47 % и 16,03 %, p = 0,293), патология амниона (31,64 % и 25,19 %, р = 0,218), дородовое излитие околоплодных вод (31,64 % и 22,31 %, p = 0,095), патология сердечно-сосудистой системы (31,64 % и 37,4%, p = 0,351), гестационная анемия (22,6 % и 20,61 %, p = 0,781), истмико-цервикальная недостаточность (7,91 % и 6,87 %, p = 0,902), задержка роста плода (18,64 % и 19,08 %, р = 1,000) значимых различий в группах не имели.

У большинства пациенток обеих групп роды произошли в срок — 81,92 % и 86,92 %, р = 0,306. Доля запоздалых родов (9,04 % и 10,77 %, р = 0,757) не имела значимых различий в отличие от преждевременных родов (9,04 % и 2,31 %, р = 0,030). Средняя продолжительность родов в группе инфицированных составила $7,37 \pm 0,3$ часа, в группе неинфицированных — $7,69 \pm 0,44$ часа, р = 1,000). Безводный промежуток у рожениц I группы оказался значимо больше, чем во II группе — $4,38 \pm$ 0,3 часа и $3,22 \pm 0,31$ часа, соответственно, р < 0,001.

В конце III триместра беременности и в родах у матери в сыворотке пуповинной крови изучалось содержание уровня хорионического гонадотропина (ХГЧ), плацентарного лактогена (ЧПЛ), свободного эстриола (ЕЗ) и кортизола (К). Определение уровня продуктов фетоплацентарного комплекса (ФПК) проводилось в сыворотке крови беременных за 2-7 дней до начала родов, во втором периоде родов, в сыворотке пуповинной крови сразу после рождения. Забор крови у матери проводился путем венепункции из локтевой вены в положении лежа; из пуповины — путем свободного поступления крови в пробирку до

момента отделения плаценты. Исследование гормонов выполнено на базе лаборатории ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН прямым конкурентным иммуноферментным анализом (ИФА) с использованием стандартных тест-систем

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1. (лицензия № BXXR006BO92218FAN11). Для представления данных использовали как абсолютные, так и относительные показатели (доли, %), методы описательной статистики: среднее (М), стандартное отклонение (σ). Достоверность различий показателей сравниваемых групп оценивалась с помощью параметрического критерия Стьюдента (t-тест). Статистически значимыми считали различия при р ≤ 0,05. Исследование поддержано Грантом Президента РФ МК-401.2012.7.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание гормонов в сыворотке крови во время беременности представлено в таблице 1.

Таблица 1 Содержание гормонов фетоплацентарного комплекса во время беременности

| Гормоны | I группа | II группа | | |
|-------------------|------------------|-------------------|---------|--|
| сыворотки | (инфицированное | (неинфицированное | р | |
| крови | плодное яйцо) | плодное яйцо) | | |
| XГЧ, ME/I | 242224 ± 35384 | 270624 ± 18568 | < 0,001 | |
| ЧПЛ, mg/l | $9,73 \pm 0,61$ | $10,1 \pm 0,59$ | 0,004 | |
| Эстриол E3, ng/ml | $31,41 \pm 2,04$ | $31,56 \pm 2,13$ | 0,731 | |
| Кортизол, nmol/l | 719,43 ± 55,88 | 791,78 ± 67,58 | < 0,001 | |
| | | | | |

Анализ полученных результатов позволил выявить более низкие концентрации ХГЧ, ЧПЛ и кортизола в сыворотке крови женщин при инфицированном плодном яйце в сравнении с группой женщин с неинфицированным плодным яйцом. Значимых различий в уровне свободного эстриола между группами не установлено.

Содержание гормонов в сыворотке крови родильниц во втором периоде родов и сыворотке пуповинной крови представлено в таблице 2.

Анализ содержания гормонов в сыворотке крови матери во втором периоде родов показал достоверное превышение уровня ХГЧ в группе женщин

Сведения об авторах:

НОВИКОВА Оксана Николаевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии № 1, ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России, г. Кемерово, Россия. E-mail: Oxana777_07@mail.ru

ТРИШКИН Алексей Геннадьевич, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России, г. Кемерово, Россия. E-mail: ale-trishkin@ya.ru

УШАКОВА Галина Александровна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрав-соцразвития России, г. Кемерово, Россия. E-mail: PetrichL@mail.ru

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России, г. Кемерово, Россия. E-mail: artymuk@kemtel.ru

КИПРИНА Елена Сергеевна, ст. науч. сотрудник, отдел экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН, г. Кемерово, Россия.

Таблица 2 Содержание гормонов фетоплацентарного комплекса во II периоде родов и в сыворотке пуповинной крови

| Гормоны сыворотки крови | I группа (инфицированное плодное яйцо) | II группа (неинфицированное плодное яйцо) | р |
|-----------------------------------|--|---|---------|
| ХГЧ матери, МЕ/І | 249536 ± 20800 | 213144 ± 28400 | < 0,001 |
| ХГЧ пуповинной крови, ME/I | 22,13 ± 11,16* | 8,23 ± 2,57* | < 0,001 |
| ЧПЛ матери, mg/l | 6,12 ± 0,71 | $7,04 \pm 0,8$ | < 0,001 |
| ЧПЛ пуповинной крови, mg/l | 0,45 ± 0,04* | 1,74 ± 0,77* | < 0,001 |
| Эстриол матери, ng/ml | 19,31 ± 2,31 | 18,67 ± 2,23 | 0,180 |
| Эстриол пуповинной крови, ng/ml | 58,87 ± 3,36* | 63,46 ± 2,96* | < 0,001 |
| Кортизол матери, nmol/l | 1266,23 ± 86,74 | 1331,29 ± 97,0 | 0,001 |
| Кортизол пуповинной крови, nmol/l | 315,45 ± 41,09* | 417,6 ± 55,83* | < 0,001 |
| | | | |

Примечание: * p < 0,001 между показателями уровня гормонов в сыворотке крови матери и в сыворотке пуповинной крови.

с инфицированным плодным яйцом по сравнению с группой неинфицированных пациенток. Содержание ЧПЛ, ЕЗ и К во втором периоде родов было достоверно ниже в первой группе, чем во второй. Уровень гормонов (ХГЧ, ЧПЛ, ЕЗ, К) в сыворотке крови матери значимо отличался от уровня аналогичных гормонов в сыворотке пуповинной крови, что свидетельствовало о наличии собственных механизмов гуморальной регуляции у новорожденных. Причем уровень ЧПЛ, ЕЗ и К у новорожденных от матерей I группы был значимо ниже, чем у новорожденных от неинфицированных матерей. Уровень же ХГЧ у новорожденных I группы достоверно превышал уровень ХГЧ сыворотки новорожденных II группы.

Динамика изменения концентрации гормонов в сыворотке крови матери во время беременности и во втором периоде родов представлена в таблице 3.

Таблица 3 Динамика изменений концентрации гормонов в сыворотке крови матери во время беременности и во втором периоде родов

| Гормоны сыворотки крови | I группа | | n* | I группа | | p** |
|-------------------------------|----------------|-----------------|---------|----------------|----------------|---------|
| | Беременность | II период | p* | Беременность | II период | p |
| XГЧ, ME/I | 242224 ± 35384 | 249536 ± 20800 | 0,252 | 270624 ± 18568 | 213144 ± 28400 | < 0,001 |
| ЧПЛ, mg/l | 9,73 ± 0,61 | 6,12 ± 0,71 | < 0,001 | 10,1 ± 0,59 | 7,04 ± 0,8 | < 0,001 |
| E3, ng/ml | 31,41 ± 2,04 | 19,31 ± 2,31 | < 0,001 | 31,56 ± 2,13 | 18,67 ± 2,23 | < 0,001 |
| K, nmol/l | 719,43 ± 55,88 | 1266,23 ± 86,74 | < 0,001 | 791,78 ± 67,58 | 1331,29 ± 97,0 | < 0,001 |

Примечание: p* достоверность различий между уровнем гормонов во время беременности и во втором периоде родов в группе пациенток с инфицированным плодным яйцом; p** достоверность различий между уровнем гормонов во время беременности и во втором периоде родов в группе неинфицированных пациенток.

У рожениц I группы практически отсутствовали колебания уровня XГЧ с появлением родовой деятельности (242224 ± 35384 и 249536 ± 20800 , р = 0,203), в то время как у рожениц II группы концентрация гормона достоверно снижалась (270624 ± 18568 и 213144 ± 28400 , р < 0,001).

Анализ динамики содержания ЧПЛ выявил, что в родах отмечается снижение концентрации гормона в обеих группах, но более выраженное в группе инфицированных пациенток $(9.73 \pm 0.61 \text{ и } 6.12 \pm 0.71; 10.1 \pm 0.59 \text{ и } 7.04 \pm 0.8$ соответственно, р < 0.001).

Изучая изменения концентрации свободного ЕЗ, отмечено значительное снижение концентрации уровня

гормона в обеих группах (31,41 \pm 2,04 и 19,31 \pm 2,31; 31,56 \pm 2,13 и 18,67 \pm 2,23, соответственно, р < 0,001), но достоверных отличий между группами не выявлено (31,41 \pm 2,04 и 31,56 \pm 2,13, р = 0,731; 19,31 \pm 2,31 и 18,67 \pm 2,23, р = 0,180).

Анализ динамики уровня К показал рост его содержания в обеих группах (719,43 \pm 55,88 и 1266,23 \pm 86,74; 791,78 \pm 67,58 и 1331,29 \pm 97,0, соответственно, р < 0,001), но в группе неинфицированных был достоверно выше как средний уровень во время беременности (719,43 \pm 55,88 и 791,78 \pm 67,58, р < 0,001), так и уровень во втором периоде родов (1266,23 \pm 86,74 и 1331,29 \pm 97,0, р < 0,001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гормональная функция плаценты у пациенток с

инфицированным плодным яйцом характеризовалась более низкими концентрациями ХГЧ, ЧПЛ и К во время беременности. В родах отмечалось более низкое содержание ЧПЛ и К и более высокое ХГЧ, чем в группе неинфицированных. Уровень гормонов в сыворотке крови матери значимо отличался от уровня аналогичных гормонов в сыворотке пуповинной крови. Уровень ЧПЛ, ЕЗ и К у новорожденных от матерей с инфицированным плодным яйцом был

Information about authors:

NOVIKOVA Oxana Nikolaevna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology N 1, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: Oxana777_07@mail.ru

TRISHKIN Aleksey Gennadyevich, candidate of medical sciences, assistante, department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: ale-trishkin@ya.ru

USHAKOVA Galina Alexandrovna, doctor of medical sciences, professor, chairman of department of obstetrics and gynecology N 1, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: PetrichL@mail.ru

ARTYMUK Natalya Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, chairman of department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: artymuk@kemtel.ru; artymuk@gmail.com

KIPRINA Elena Sergeevna, senior research worker, department of experimental and clinical cardiology, Complex issues of cardiovascular diseases, Kemerovo, Russia.

значимо ниже, чем у новорожденных от неинфицированных матерей. Уровень же ХГЧ у новорожденных I группы достоверно превышал уровень ХГЧ сыворотки новорожденных II группы.

Более низкий уровень гормонов фетоплацентарного комплекса в группе пациенток с инфицированным плодным яйцом как во время беременности, так и во время родов свидетельствовал об истощении гормональной функции плаценты, что коррелировало с частотой угрожающего выкидыша (r = -0,48, p =

0,002), нарушением плацентации и сроком развития хронической гипоксии плода ($r=-0,41,\ p=0,011$), частотой дородового излития вод ($r=0,45,\ p<0,001$) и преждевременных родов ($r=0,22,\ p=0,003$).

Проведенное исследование позволяет предположить, что к концу беременности и в процессе родов функциональные и адаптационные резервы фетоплацентарного комплекса у пациенток с инфицированным плодным яйцом и их плодов значительно ниже, чем в группе неинфицированных.

ЛИТЕРАТУРА:

- 1. Кулаков, В.И. Плацентарная недостаточность и инфекция /В.И. Кулаков, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник. М., 2004. 494 с.
- 2. Сидорова, И.С. Фетоплацентарная недостаточность: клинико-диагностические аспекты /И.С. Сидорова, И.О. Макаров. М., 2000. 127 с.
- 3. Mladina, N. TORCH infections in mothers as a cause of neonatal morbidity /N. Mladina, G. Mehikis, A. Pasic //Med. Arh. 2000. V. 54, N 5-6. P. 273-276.
- 4. Нейроиммуноэндокринология мужской половой системы, плаценты и эндометрия /И.В. Князькин, И.М. Кветной, П.Н. Зезюлин, С.В. Филиппов. СПб., 2007. 192 с.
- 5. Ether, J.-F. Roles of activin and its signal transduction mechanisms in reproductive tissues /J.-F. Ether, J.K. Findlay //Reproduction. = 2001. = V. 245. = P. 667-675.
- 6. Фролова, О.Г. Причина и технология анализа репродуктивных потерь /Фролова О.Г. и [др.]; под ред. Фроловой О.Г. М., 2008. 128 с.
- 7. Суханова, Л.П. Динамика перинатальной смертности в акушерских стационарах России в 1991-2002 гг. /Л.П. Суханова //Акушерство и гинекология. − 2005. − № 4. − С. 46-48.
- Irion, O. Induction of labour for suspected fetal macrosomia /O. Irion, M. Boulvain //The Cochrane Database of Systematic Reviews,1998. Issue 2. Art. No.: CD000938. DOI: 10.1002/14651858.CD000938
- 9. Jelliffe-Pawlowski, L.L. Second trimester serum predictors of preterm birth in a population-based sample of low-risk pregnancies /L.L. Jelliffe-Pawlowski, R.J. Baer, R.J. Currier //Prenat. Diagn. = 2010. = V. 30(8). = P. 727-733.
- 10. Benirschke, K. Pathology of the placenta /K. Benirschke, P. Kaufman. New York, 1991. 685 p.
- 11. Correlations between serum assays of human chorionic gonadotrophin (hCG) and human placental lactogen (hPL) and pre-eclampsia or intrauterine growth restriction (IUGR) among nulliparas younger than 38 years /P. Merviel [et al.] //Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. 2001. V. 95. N 1. P. 59-67.
- 12. Correlation of second-trimester sonographic and biochemical markers /V. L. Souter [et al.] //J. Ultrasound Med. = 2004. = V. 23, N 4. = P. 505-511.
- 13. Shmagel, K.V. Steroid hormones: their physiological role and diagnostic value during pregnancy /K.V. Shmagel, V.A. Chereshnev //Usp. Fiziol. Nauk. 2004. V. 35, N 3. P. 61-71.
- 14. Шмагель, К.В. Иммунитет беременной женщины /К.В. Шмагель, В.А. Черешнев. М., 2003. 226 с.
- Шмагель, К.В. Физиологическое и диагностическое значение продуктов фетоплацентарного комплекса при беременности /К.В. Шмагель, Н.Н. Кеворков //Вестн. Уральской мед. академической науки. – 2004. – № 4. – С. 93-101.
- 16. The prediction of adverse pregnancy outcome using low unconjugated estriol in the second trimester of pregnancy without risk of Down's syndrome /S.Y. Kim [et al.] //Yonsei. Med. J. 2000. V. 41, N 2. P. 226-269.
- 17. Undetectable maternal serum uE3 and postnatal abnormal sterol and steroid metabolism in Antley-Bixler syndrome /D.L. Cragun [et al.] //Am. J. Med. Genet. A. = 2004. = V. 129, N 1. = P. 1-7.
- 18. Гинекологическая эндокринология /Серов В.Н. и [др.]; ред. Серов В.Н. М., 2004. 528 с.

