

Э.К. Айламазян,
М.А. Тарасова, А.А. Зайцев,
А.В. Самарина

НИИ акушерства
и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН;
Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова

РОЛЬ ЭРИТРОПОЭТИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Железодефицитная анемия (ЖДА) — весьма распространенное патологическое состояние при беременности и в послеродовом периоде. В структуре гематологических заболеваний у беременных анемии составляют около 90% и в большинстве случаев являются железодефицитными [3, 17, 19]. В III триместре беременности и в раннем послеродовом периоде практически каждая женщина имеет скрытый дефицит железа, а у 30–40% развивается ЖДА [4, 15, 16, 20, 26]. По данным Минздрава РФ частота ЖДА в России за последние десять лет увеличилась в 6,3 раза, а в Санкт-Петербурге — почти в 2 раза.

Развитие анемии во время беременности обусловлено нарушением баланса железа в организме и связано с повышенными его затратами на создание фетоплацентарного комплекса, усилением процессов обмена железа и перераспределением данного микроэлемента в пользу плода. Дефицит железа в организме беременных и родильниц сопряжен с неадекватным восполнением потерь за счет алиментарного и мобилизуемого железа.

Вначале организм беременной компенсирует свои повышенные потребности при помощи железа, сэкономленного за счет отсутствия менструаций, затем — мобилизует депо, и, наконец, повышает резорбцию до 4 мг. Как правило, повышение резорбции железа происходит в III триместре беременности, однако в случае выраженной анемии может наблюдаться и на более ранних сроках [2].

Содержание железа в организме определяет уровень кислородного обеспечения тканей. Известно, что в течение беременности потребность в кислороде возрастает на 15–33%, ЖДА усугубляет развитие гипоксии [1, 9, 14]. Состояние гемической гипоксии, повышение концентрации лактата в тканях и органах способствуют усилению продукции почками эритропоэтина (ЭПО) и, как следствие, стимуляции эритропоэза при легких формах ЖДА (18, 21).

Эритропоэтин — один из важнейших факторов роста, регулирующих различные стадии эритропоэза. Как известно, эритропоэтин является гликопротеиновым гормоном, который вырабатывается главным образом в почках и в меньшей степени в печени [7, 9, 48]. Около 90% ЭПО синтезируют эпоциты — интерстициальные фибробласты в корковом слое почек, примыкающие к проксимальному эпителию канальцев [6, 24]. Остальная часть ЭПО вырабатывается гепатоцитами и неэпителиальными клетками синусоидальных пространств, так называемыми «Ito-клетками». ЭПО контролирует эритропоэз и обеспечивает поддержание необходимого объема эритроцитарной массы в соответствии с потребностями организма в кислороде [7, 11, 13]. ЭПО абсолютно необходим для продолжения пролиферации и выживания эритроидных клеток-предшественников или так называемых колоние-

образующих эритроидных единиц — CFU (*colony forming units erythroid*) [6, 34]. Действие ЭПО начинается на уровне эритроидных предшественников — бурст-образующей эритроидной единицы (BFU или КОЕ-е). Основным эффектом эритропоэтина является терминальная дифференциация BFU в проэритробласты, последующий выход ретикулоцитов костного мозга в кровь и превращение их в зрелые эритроциты [6].

На образование данного гормона влияют факторы нервной или гуморальной регуляции [23]. Процесс выработки ЭПО — кислородозависимый и осуществляется механизмом обратной связи. Сигналом для увеличения синтеза ЭПО служит тканевая гипоксия — в ответ на уменьшение тканевого давления кислорода ниже порогового в почках и печени активизируется большее число эпоцитов, находившихся до этого в покое, вследствие чего продуцируется дополнительное количество гормона [5, 22, 23, 40]. Снижение концентрации ЭПО в сыворотке крови наблюдается при увеличении количества красных клеток. Низкий уровень ЭПО у больного с анемией свидетельствует о его недостаточной продукции, которая в ряде случаев может сочетаться с ослаблением функции костного мозга [40, 41]. По мере нарастания тяжести заболевания данный компенсаторный механизм постепенно истощается и при анемии II–III степеней тяжести не происходит адекватной стимуляции эритроидного ростка, в результате чего анемия приобретает гипорегенераторный характер [17].

В течение всего перинатального периода эритропоэз очень зависим от тканевой оксигенации, тогда как у взрослых он может изменяться от многих сопутствующих факторов [30, 36]. В первые недели беременности ЭПО определяется в целомической жидкости в концентрациях, сравнимых с таковыми у плода и в сыворотке крови матери [28]. С 16 недель беременности ЭПО определяется в кровотоке плода. Часть циркулирующего ЭПО экскретируется в амниотическую жидкость, где его концентрация значительно ниже, но коррелирует с таковой в сыворотке крови [27, 31, 37]. Результаты исследования на изолированной перфузирующей плаценте человека не подтверждают переход ЭПО от матери к плоду через плаценту и в обратном направлении — от плода к матери [30, 33, 35]. Отмечается возможность автономной продукции гормона у плода [30, 31, 39]. Стимуляции эритропоэза у плода при лечении рекомбинантным эритропоэтином беременных с анемией не выявлено [29, 38].

Синтез эритропоэтического фактора роста — рекомбинантного эритропоэтина (РЭПО) *in vitro* в 1985 году позволил использовать его для эф-

фективной и безопасной регуляции эритропоэза у больных с анемией, в том числе у беременных, родильниц, а также у недоношенных новорожденных. Однако терапия РЭПО ограничивалась высокой стоимостью зарубежных препаратов. В настоящее время появилась возможность применения отечественного препарата РЭПО (эпокрин), не уступающего по качеству зарубежным аналогам, но имеющего гораздо более низкую стоимость.

Механизм лечебного действия препаратов РЭПО определяется активизацией деления и дифференциации клеток эритрона, влиянием на созревание предшественников эритроцитов до стадии превращения их в зрелые форменные элементы «красной» крови и стимуляцией синтеза гемоглобина. Использование РЭПО позволяет повысить эффективность лечения и уменьшить количество гемотрансфузий у больных с тяжелыми формами анемии, тем более что в настоящее время в акушерстве, так же как и в хирургии, переливание крови применяется только по жизненным показаниям [10, 12].

Уровень гемоглобина ниже 110 г/л независимо от срока беременности, как правило, требует длительной коррекции препаратами железа. Нередко терапия препаратами железа сопровождается побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, а при парентеральном способе введения — местным раздражением тканей, аллергическими реакциями. Неэффективность лечения может быть связана как с особенностями всасывания и транспорта железа в организме, так и с недостаточностью гемопоэтического ростового фактора эритропоэтина [8, 26]. Известно, что при беременности происходит изменение количества ЭПО — рецепторов на поверхности клетки и снижение их связывающей способности [25]. При наличии анемии во время беременности и в послеродовом периоде гемоглобин может восстановиться до нормального уровня лишь спустя месяцы, даже при адекватном назначении препаратов железа [32].

Целью нашего исследования явилось определение уровня эндогенного ЭПО в сыворотке крови и клинико-лабораторная оценка эффективности препарата РЭПО (эпокрин) при ЖДА, в том числе постгеморрагической анемии у беременных и родильниц.

Материалы и методы исследования

Обследовано 160 женщин с анемией: 80 беременных в III триместре беременности и 80 родильниц. Критерием включения пациенток в исследование являлись показатели гемоглобина ($70 < \text{Hb} < 100$ г/л) и гематокрита ($\text{Ht} < 30\%$). Сре-

ди обследованных 48,8% беременных и 45,0% родильниц имели анемию II степени (Hb 99–90 г/л), 51,2% беременных и 55,0% родильниц — анемию III степени (Hb менее 89 г/л) тяжести.

Нами были выделены по 4 группы беременных и родильниц (2 группы сравнения, в которых лечение анемии проводилось препаратами железа и витаминами и 6 основных групп, в которых применялись различные схемы терапии РЭПО, представленные в табл.1). Схемы лечения РЭПО различались по стартовой и курсовой дозам препарата, а также по интервалам между инъекциями.

В целях определения оптимальной схемы лечения проведено изучение фармакокинетики рекомбинантного ЭПО в сыворотке крови при подкожном введении различных доз эпокрина у беременных и родильниц с помощью иммуноферментного анализа на наборах реагентов «ProCon EPO-HS». Клинические анализы крови выполнялись во всех группах до начала исследования, на шестой, двенадцатый, сороковой день от начала лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Перед началом курса лечения у большинства обследованных женщин (72,5%) установлена гипосидеремия ($Fe^{2+} < 8,8$ ммоль/л) и только у 27,5% — нормосидеремия (Fe^{2+} 8,8–32,2 ммоль/л), несмотря на повторные в течение беременности курсы препаратов железа и витаминов для профилактики и лечения железодефицитной анемии.

Нормальная сывороточная концентрация ЭПО составляет 10–30 мМЕд/мл. Анемия является наиболее мощным стимулом повышения уровня ЭПО, находящегося в обратной зависимости с уровнем гемоглобина. Уровень ЭПО в сыворотке крови адекватно повышается лишь при уменьшении уровня гемоглобина в крови ниже 105 г/л [6, 40].

На рис. 1 и 2 представлено исходное содержание ЭПО в сыворотке крови у беременных и родильниц за 30 минут до начала терапии эпокрином, а затем концентрация РЭПО через разные промежутки времени после первой инъекции (1, 4, 8, 12, 24 и 48 часов).

До начала применения РЭПО концентрация эндогенного ЭПО в сыворотке крови у беременных и родильниц была повышена во всех группах ($54,3 \pm 8,7$ мМЕд/мл — у беременных и $57,8 \pm 8,1$ мМЕд/мл — у родильниц), что характерно для больных, страдающих анемией. Достоверных различий по данному показателю до начала терапии РЭПО в группах не наблюдалось.

Известно, что для адекватной стимуляции эритропоэза у беременных с железодефицитной анемией необходимо достаточное повышение продукции ЭПО. Исходные гематологические

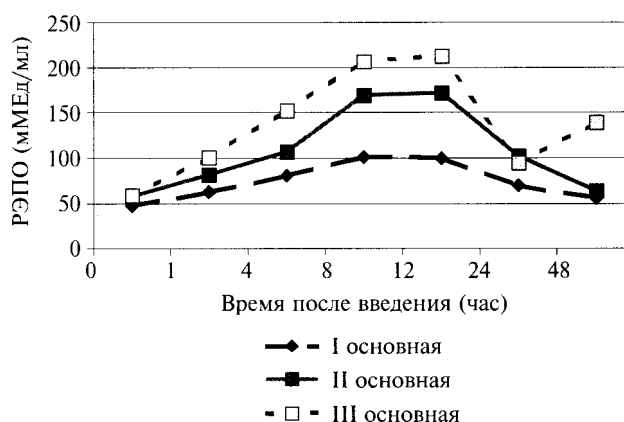


Рис. 1. Содержание РЭПО в сыворотке крови у беременных в разное время после введения эпокрина



Рис. 2. Содержание РЭПО в сыворотке крови у родильниц в разное время после введения эпокрина

Таблица 1

Схемы лечения рекомбинантным эритропозтином человека

Группы	Курсовая доза, (Ед/кг)	Стартовая доза, (Ед/кг)	Последующие (N 5) дозы, (Ед/кг)	Кратность выполнения инъекций	Длительность терапии, дни
I и IV	360	60	60	Через день	11
II и V	600	100	100	Через день	11
III и VI	450	150	60	Ежедневно	6

показатели свидетельствовали о том, что содержание ЭПО в сыворотке крови у обследованных женщин не обеспечивало адекватной стимуляции эритропоэза. Очевидно, для коррекции анемии II и III степеней тяжести необходимо более значительное повышение концентрации ЭПО.

После первой инъекции эпокрина во всех группах уже через час выявлено достоверное повышение концентрации РЭПО в сыворотке крови. Степень повышения концентрации РЭПО различалась в наблюдаемых группах и была прямопропорциональна стартовой дозе эпокрина. Максимальное содержание РЭПО в сыворотке наблюдалось в группах, где использовалась наибольшая стартовая доза препарата (150 Ед/кг). Указанная закономерность сохранялась в группах беременных и родильниц через 4, 8 и 12 часов после первой инъекции эпокрина.

По некоторым данным, биодоступность препарата различается в зависимости от способа его введения. После подкожной инъекции сывороточная концентрация РЭПО значительно ниже, чем при внутривенном введении, уровень РЭПО медленнее повышается и достигает пика между 12 и 18 часами [13]. В то же время исследования А. Нуч [40] показали, что подкожное введение РЭПО не менее эффективно, чем внутривенное.

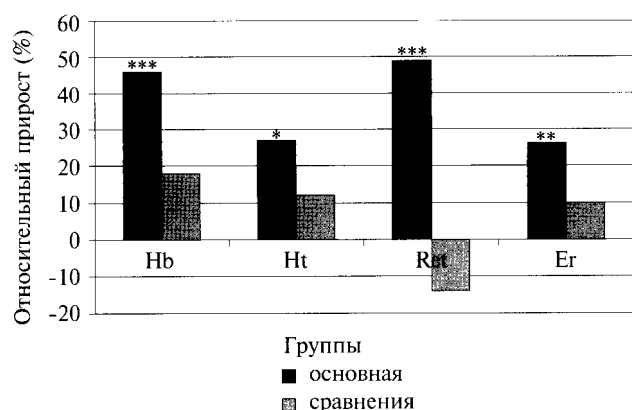
Нами установлено, что максимальная концентрация РЭПО по сравнению с исходным содержанием ЭПО в сыворотке крови ($54,3 \pm 8,7$ мМЕд/мл — у беременных и $57,8 \pm 8,1$ мМЕд/мл — у родильниц) наблюдалась через 12 часов после подкожного введения препарата (в группах беременных — $100,1 \pm 7,1$ мМЕд/мл — в I группе ($p < 0,01$), $172,2 \pm 21,1$ мМЕд/мл — во II группе ($p < 0,001$), $212,4 \pm 22,4$ мМЕд/мл — в III группе ($p < 0,001$) и в группах родильниц — $105,1 \pm 7,1$ мМЕд/мл — в IV группе ($p < 0,001$), $184,2 \pm 21,1$ мМЕд/мл — в V группе ($p < 0,001$), $198,6 \pm 16,4$ мМЕд/мл — в VI группе ($p < 0,001$)). Наиболее высокие цифры РЭПО установлены в группах, где применялась максимальная стартовая доза эпокрина — 150 Ед/кг. Через 12 часов после начала терапии отмечено медленное снижение содержания РЭПО в сыворотке крови во всех основных группах, которое продолжалось и через 24 часа. Через 48 часов содержание ЭПО в сыворотке крови у беременных и родильниц в группах, где инъекции эпокрина выполнялись через день, практически вернулось к исходным значениям, несмотря на применение различных стартовых доз РЭПО (60 и 100 ЕД/кг). У женщин, получавших РЭПО ежедневно, через двое суток после первой инъекции содержание РЭПО было более чем в два раза выше по сравнению с группами, где РЭПО применялся через день. Таким образом, содер-

жание РЭПО в сыворотке крови у беременных и родильниц достоверно различалось в зависимости от кратности инъекций эпокрина.

Выявлена положительная корреляционная зависимость между концентрацией РЭПО в сыворотке крови через четыре ($r = 0,3$) и восемь ($r = 0,3$) часов после введения препарата и количеством ретикулоцитов через двенадцать дней от начала терапии эпокрином. Содержание РЭПО в сыворотке крови также имело положительную корреляцию с количеством эритроцитов ($r = 0,4$) и уровнем гематокрита ($r = 0,3$) через двенадцать и сорок восемь часов и уровнем гемоглобина ($r = 0,5$) через двенадцать дней после первой инъекции РЭПО.

Имеются данные о том, что клиническая эффективность РЭПО в основном определяется курсовой дозой препарата и не зависит от частоты выполняемых инъекций [30]. Мы провели анализ влияния частоты введения и курсовой дозы препарата (360, 450 или 600 ЕД/кг) на эффективность терапии РЭПО, которая определялась улучшением гематологических показателей (уровнем гемоглобина, гематокрита, количеством ретикулоцитов и эритроцитов) и уменьшением клинических проявлений анемии у беременных и родильниц на фоне лечения эпокрином. Изучение фармакокинетики РЭПО показало, что ежедневные инъекции Эпокрина приводят к стабильно высокому уровню РЭПО в сыворотке крови на протяжении всего курса лечения, что обеспечивает постоянную стимуляцию эритрона. При использовании максимальной стартовой дозы в течение первых двух суток в сыворотке крови наблюдалась наивысшая концентрация РЭПО. При этом во всех группах беременных и родильниц был отмечен наибольший прирост уровней гемоглобина, гематокрита, количества ретикулоцитов и эритроцитов.

Следует отметить, что приросты основных гематологических показателей в группах, получавших РЭПО, через 12 и 40 дней от начала терапии достоверно превышали аналогичные показатели в группах сравнения. Причем максимальное увеличение показателей красной крови наблюдалось в группах, получавших эпокрин в курсовых дозах 450 и 600 Ед/кг (рис. 3). Улучшение основных показателей «красной» крови сопровождалось достоверным уменьшением частоты клинических проявлений анемии. У больных, получавших терапию эпокрином, получен более длительный и выраженный результат, чем в группах сравнения. Таким образом, положительная динамика клинических проявлений и гематологических показателей анемии у больных, получавших РЭПО, свидетельствует о клинической эффективности препарата.



* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению с группой сравнения

Рис. 3. Относительный прирост гематологических показателей у беременных через 40 дней от начала курса лечения эпокрином

Заключение

Исследование ЭПО в сыворотке крови у беременных и родильниц с железодефицитной анемией II–III степеней тяжести показало, что уровень эндогенного ЭПО не обеспечивает стимуляцию эритропоэза, достаточную для компенсации анемии. В связи с этим применение РЭПО для лечения железодефицитной, в том числе постгеморрагической анемии у беременных и родильниц, приводящее к повышению содержания ЭПО в сыворотке крови и активизации эритрона, патогенетически обосновано. Эффективность проводимой терапии подтверждается положительной динамикой гематологических показателей (приростом количества ретикулоцитов, эритроцитов, уровней гемоглобина, гематокрита) и определяется стартовой, курсовой дозой и кратностью введения препарата РЭПО. Наибольшую эффективность терапии железодефицитной анемии у беременных и родильниц обеспечивает шестидневный курс лечения ежедневными подкожными инъекциями эпокрин в курсовой дозе 450 Ед/кг веса в комплексе с препаратами железа (200 мг/сут Fe^{2+}). Первая доза РЭПО составляет 150 Ед/кг, последующие пять — по 60 Ед/кг.

Литература

- Атаджанов Т.В. Особенности изменений показателей центральной гемодинамики и кислородтранспортной функции крови у беременных, больных анемией // Акуш. и гин. — 1990. — № 10. — С. 30–32.
- Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска. — М.: Медицина, 1989. — 656 с.
- Ван Вен-Гуан. Железодефицитные анемии у школьников и беременных женщин КНР // Вопр. питания. — 1991. — № 4. — С. 6–10.
- Вахрамеева С.Н., Денисова С.Н., Хотимченко С.А., Алексеева И.А. Латентная форма железодефицитной анемии беременных женщин и состояние здоровья их детей // Рос. вестник перинатол. и педиат. — 1996. — Т. 41, № 3. — С. 26–30.

- Ермоленко В.М., Лашутин С.В., Рудаков А.Г. Влияние лечения рекомбинантным человеческим эритропоэтином, на функциональное состояние больных на поддерживающем гемодиализе // Тер. арх. — 1991. — Т. 63, № 6. — С. 81–86.
- Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике // Тер. арх. — 1990. — Т. 62, № 11. — С. 141–145.
- Ермоленко В.М., Хвойницкий В.А., Супрун Е.К. Влияние коррекции анемии рекомбинантным эритропоэтином на показатели центральной гемодинамики у больных, находящихся на регулярном гемодиализе // Тер. арх. — 1992. — Т. 64, № 7. — С. 86–88.
- Ермоленко В.М. Почка и кроветворение // Нефрология / Под ред. И.Е.Тареевой. — М.: Медицина, 1995. — Т. 1. — С. 91–106.
- Казакова Л.М. Железодефицитная анемия у беременных // Мед.помощь. — 1993. — № 1. — С. 15–17.
- Кулаков В.И., Серов В.Ю., Абубукирова А.М. Клиническая трансфузиология в акушерстве и гинекологии. — Москва: Триада-Х, 2001. — 331 с.
- Моршакова Е.Ф., Дмитриев А.В., Борисова И.П. Анемия недоношенных и эритропоэтин // Педиатрия. — 1997. — № 4. — С. 49–53.
- Новиков Б.Н. Основные показатели акушерско-гинекологической службы С.-Петербурга за 1999 год // Журнал акуш. и женск. болезней. — 2000. — Т. XLIX, № 2. — С. 89–90.
- Основы физиологии человека / Под ред. Б.И.Ткаченко. — М.: Литера, 1998. — Т. 3. — 159 с.
- Петров В.Н. Физиология и патология обмена железа. — Л., 1982. — 204 с.
- Рустамова М.С. Динамика изменения запасов железа в организме женщины в течение беременности // Вопросы охраны мат. и дет. — 1991. — № 1. — С. 51–53.
- Сабуров Х.С., Хамдамов Ф.К. Современное состояние проблемы анемии беременных и вопросы корригирующей терапии кровотечения в родах // Акуш. и гинек. — 1990. — № 7. — С. 10–11.
- Смирнова О.В., Чеснокова Н.П., Михайлов А.В. Железодефицитная анемия у беременных // Этиология и патогенез метаболических и функциональных расстройств: Сб. работ — Саратов: Б.и, 1994. — 30 с.
- Страйер Л. Биохимия: Пер. с англ. М. — Мир, 1984. — Т. 1. — 232 с.
- Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада-Х, 1999. — 375 с.
- Шехтман М.М. Железодефицитная анемия и беременность // Фармакотерапия в акуш. — 2000. — № 6. — С. 12–22.
- Шиффман Ф.Дж. Патопизиология крови: Пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2000. — 448 с.
- Ascensao J.L., Bilgrami S., Zanjan E.D. 1 Erythropoietin. Biology and clinical applications // Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. — 1991. — Vol. 13, N 4. — P. 376–387.
- Bauer C. Erythropoietin — from gene structure to therapeutic applications // J. Perinat. Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 77–81.
- Bauer C. The oxygen sensor that controls EPO production: facts and fancies // J. Perinat. Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 7–12.
- Boussios T., Bertles J.F., Goldwasser E. Erythropoietin receptor characteristics during the ontogeny of hamster yolk sac erythroid cells // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 16, N 1. — P. 17.
- Breytman C., Major A., Richter C. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study // J. Perinat. Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 89–98.
- Burkert U., Wagner E.F. Early fetal hematopoietic development from in vitro differentiated embryonic stem cells // New. Biol. — 1999. — Vol. 99. — P. 3.
- Campbell J., Wathen N., Levis M., Fingerova H., Chard T. Erythropoietin levels in amniotic fluid and extraembryonic coelomic fluid in the first trimester of pregnancy // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1993. — Vol. 99. — P. 974.

29. *D'Anna R., Scilipoti A.* Erythropoietin in the treatment of anemia in a nephropathic pregnant women. Case report // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 23, N 4. — P. 252-254.
30. *Eckardt Kai-Uwe.* The ontogeny of the biological role and production of erythropoietin // J. Perinat. Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 19-29.
31. *Eichhorn K.H., Bauer C., Eckardt K.U., Zimmermann R., Huch A., Huch R.* Lack of associations between fetal and maternal serum-erythropoietin at birth // Europ. J. Obstet. Gynec. Repr. Biol. — 1993. — Vol. 50. — P. 47.
32. *Huch A., Eichhorn K.H., Danko J., Lauener P.A., Huch R.* Recombinant human erythropoietin(rh-EPO) in the treatment of post partum anemia // Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 80. — P. 127.
33. *Koury T., Bondurani M.C., Graber S.E., Sawyer S.E.* Erythropoietin messenger RNA levels in developing mice and transfer of 125I-erythropoietin by the placenta // J. Clin. Invest. — 1988. — Vol. 82. — P. 154.
34. *Letsky E.A.* Erythropoiesis in pregnancy // J. Perinat. Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 39-45.
35. *Malek A., Sager R., Eckardt K-U., Bauer C., Schneider H.* Lack of transport of erythropoietin across the human placenta as studied by an in vitro perfusion system // Pflugers Arch. — 1994. — Vol. 427. — P. 157.
36. *Ovali F., Samanci N., Dagoglu T.* Management of late anemia in Rhesus hemolytic diseases: use of recombinant human erythropoietin // Pediatr. Res. — 1996. — Vol. 39, N 5. — P. 831-834.
37. *Rollins M.D., Maxwell A.P., Afrasiabi M., Halliday H.L., Lappin T.R.J.* Cord blood erythropoietin, pH, pO₂ and haematocrit following Caesarian section before labour // Biol. Neon. — 1993. — Vol. 63. — P. 147.
38. *Ruth V., Autti-Ramo I., Gransrom M.L.* Prediction perinatal train by cord plasma vasopressin, erythropoietin, and hypoxanthin // J. Pediatr. — 1988. — Vol. 113, N 5. — P. 880-885.
39. *Schneider H., Malek A.* Lack of permeability of human placenta for erythropoietin // J. Perinat. Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 71-76.
40. *Spivak J.L.* Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease // J. Perinat. Med. — 1995. — Vol. 23, N 1-2. — P. 13-17.
41. *Widness J.A., Schmidt R.T., Sawyer S.T.* Erythropoietin transplacental passage — review of animal studies // J. Perinat. Med. — 1995. — Vol. 23. — P. 61-70.