

ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ ПЛОДА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ КРОВИ ЖЕНЩИН ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Боташева Т.Л.,¹ Ерофеев Н.П.,² Линде В.А.,¹ Капустин Е.А.,¹ Палиева Н.В.,¹
Каушанская Л.В.¹

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России. (344012, ГСП-704, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43), e-mail: Secretary@rniiap.ru

² ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра физиологии (199034, г. Санкт-Петербург, В.О., 21 линия, д. 8а), e-mail: proffnp@list.ru

В обзоре приведены факты о влиянии пола плода на течение беременности и исходы родов, представлены данные об определенных отличиях в функциональном состоянии системы гемостаза, красной и белой крови в динамике физиологической беременности с учетом полового диморфизма плода. На основе данных литературы и результатов собственных исследований показано, что у женщин, вынашивающих плод мужского пола, обнаружено более выраженное напряжение коагуляционного звена гемостаза по сравнению с матерями плодов женского пола. Показана гетерохрония функции свертывающей системы крови в различные сроки физиологической беременности: более выраженная интеграция различных звеньев системы гемостаза у матерей девочек вначале гестации и у матерей мальчиков – на более поздних ее этапах.

Ключевые слова: физиологическая беременность, свертывающая система крови, красная и белая кровь беременных, коагулограмма, пол плода.

FETAL GENDER IMPACT AT MATERNAL BLOOD SYSTEM PARAMETERS AT PHYSIOLOGICAL COURSE OF PREGNANCY

Botasheva T.L.,¹ Erofeev N.P.,² Linde V.A.,¹ Kapustin E.A.,¹ Palieva N.V.,¹
Kaushanskaya L.V.¹

¹Federal State Budget Establishment "Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics" of Ministry of Health of Russian Federation. (344012, Rostov-on-Don, Mechnikova str., 43, E-mail: Secretary@rniiap.ru)

² Federal State Budget Establishment "Saint Petersburg State University", the department of physiology. (199034, St. Petersburg, VO 21 line d. 8a, E-mail: proffnp@list.ru)

The review presents data on the functional state of the hemostatic system, red and white blood cells in the dynamics of physiological pregnancy. On the basis of literature data and the results of our studies have shown that women who carry a fetus male, found a more pronounced voltage coagulation hemostasis compared with mothers of female fetuses. It shows heterochrony function coagulation system in various stages of pregnancy: a more pronounced integration of the various components of the system of hemostasis in mothers of female fetuses in early gestation and mothers of male fetuses - in the later stages of pregnancy.

Keywords: physiological pregnancy, blood coagulative system in pregnancy, red and white blood pregnant, coagulation, sexual dimorphism.

Несомненно, любое научное исследование, посвященное изучению особенностей функциональной системы «мать–плацента–плод», привносит новые знания в фундаментальные науки и акушерскую практику, являются недостающим звеном в расшифровке механизмов формирования акушерской патологии и направлены на улучшение показателей здоровья матери и плода [3; 6]. Особенное звучание эти знания приобретают, когда исследования решает малоизвестные вопросы, например изучение влияния полового диморфизма плода на систему крови матери [8]. Жидкие системы организма матери, в том числе кровь, испытывают значительные нагрузки, что, естественно, сопровождается

изменением функциональных и структурных показателей указанных систем [2; 3]. Направление анализа в отношении системы крови должно быть связано с четким пониманием физиологов и акушеров о том, что кровоток плода и матери, несмотря на относительную независимость, является важным связующим звеном для передачи химических сигналов между развивающимся плодом и его «хозяином». Упор в рассмотрении вопросов, указанных выше, проведен и с учетом малоизученной проблемы, касающейся передачи в организм матери генетических регуляторных сигналов. Следует признать, что вопросы обмена генетическим материалом женщины и плода на сегодняшний день достаточно хорошо изучены в отношении Rh-антигена [13]. Плод не отторгается из организма матери, поскольку в ее организме формируются адаптационные реакции со стороны эндокринной и иммунной систем. В частности, показано, что приспособительные ответы многофакторны и направлены как на поддержание гомеостаза внутренней среды матери, так и ребенка. Механизмы этих ответов не позволяют иммунной системе матери осуществлять иммунную атаку на плод и вызывать его отторжение на всех этапах развития (зигота, морула, бластоциста, трофобласт, созревающий плод) [11].

Основной вопрос в рассматриваемой проблеме заключается в том, что плод по отношению к матери является мощным источником генетических и физиологических химических сигналов, возмущающих нормальные реакции материнского организма. Проследить отклонения, возникшие в системе белой и красной крови, а также в системе гемостаза у пациенток при вынашивании разнополых плодов представляет значительный научный интерес.

Чтобы определить значение фактора «пол плода» для системы крови матери во время беременности, следует коснуться вопросов эволюционной целесообразности полового диморфизма вообще, применительно к гестационным вопросам, и учения о гетерохронии в частности. Согласно мнению П.К. Анохина (1975) [3] и Г.В. Геодакяна (2009) [7], окружающая среда является макросистемой, а развивающийся плод и все его структуры являются ее подсистемами, между которыми обязательно существует эволюционный «конфликт». При этом макросистема «навязывает» биологическим подсистемам направление эволюции. В этом случае каждая развивающаяся в процессе эволюции подсистема должна быть устойчивой и консервативной, чтобы сохранять жизнеспособность. Одновременно подсистема передает макросистеме полезную сигнальную информацию, которая закономерно вызывает изменения макросреды, чтобы адаптироваться к меняющимся условиям совместного естественного существования.

Предполагается два пути решения этого противоречия. Первый заключается в поддержании свойств системы к изменчивости в некотором промежуточном (на время

гестации) диапазоне. Следует отметить, что при этом для системы формируются довольно узкие рамки существования. Второй путь – это разделение системы на два составных элемента: один из них является консервативным и, в информационном плане, «скрывается» от макросреды обитания для сохранения накопленной полезной информации, другой является изменчивым или оперативным и направлен на восприятие и проверку новой информации. Разделение целостной системы на две сопряженные (консервативную и оперативную) существенно повышает устойчивость макросистемы.

В данном контексте с системных позиций фактор пола является целесообразным «решением конфликта» между плодами и матерью (средой обитания) и выполняет функцию сохранения «эволюционного опыта» в случае женского пола и «эволюционной разведки» в случае мужского пола [1; 3; 7].

В работах Л.С. Персианова и соавт. [11] показано, что оптимальный уровень трансплацентарного обмена, рост и развитие плода в значительной степени зависит от функционирования системы крови при беременности. Однако в цитируемых и других исследованиях не представлены качественные и количественные показатели, характеризующие изменения в системе крови, происходящие на фоне гестации с позиции полового диморфизма.

Остановимся сначала на обсуждении состояния красной крови у беременных. При анализе показателей красной крови в собственных исследованиях нами было установлено достоверное снижение количества эритроцитов [8]. В зависимости от срока беременности отличалось и число эритроцитов: регистрировалось снижение их числа ко II триместру в обоих случаях альтернативного пола ($3,8 \times 10^{12}$ /л и $3,7 \times 10^{12}$ /л соответственно).

Количество дыхательного пигмента (гемоглобина) в крови матерей, вынашивающих девочек и мальчиков, в III триместре достоверно отличается с преобладанием этого показателя у матерей мальчиков (121 и 117 г/л соответственно) [8]. Следует полагать, что большие значения гемоглобина у матерей мальчиков обусловлены более ранним созреванием (гетерохронией) систем кислородного обеспечения [1] по сравнению с матерями, беременными девочками. Необходимо в этом смысле учитывать и эндокринный фон (имеется в виду синтез тестостерона), который, как известно, способствует увеличению эритроцитов и гемоглобина у плодов мальчиков [19]. Возможно также, что это связано и со снижением устойчивости к гипоксии во внутриутробном периоде у плодов мужского пола [5]. В свою очередь раннее формирование кислородных систем обеспечения мышечной системы и внутренних органов на дальнейших этапах онтогенеза определяет большую адаптивность мальчиков к физическим нагрузкам и гипоксии, а также более высокие показатели эритроцитов у них [1; 5].

В физиологии и акушерстве давно установлен факт увеличения скорости оседания эритроцитов у беременных женщин, и он традиционно расценивается как физиологическая норма [13; 17; 18]. При анализе показателя СОЭ в собственных исследованиях данный постулат служил опорным элементом, однако, по данным различных авторов, диапазон этих изменений значительно варьирует [14-16]. На примере 1180 случаев собственных исследований обнаружено достоверное его увеличение в III триместре беременности как мужского, так и женского пола плода [8; 21; 26]. Казалось бы, половой диморфизм одинаково (однаправленно) влияет на скорость оседания эритроцитов, и все же на фоне увеличения этого показателя у матерей девочек СОЭ оказалась выше – 22 мм/час по сравнению с 18 мм/ч у беременных мальчиками.

По поводу представленных данных трудно найти прямую связь между полом плода и агрегатными свойствами крови у беременных женщин. В доступной литературе изучаемое явление не освещается. И все же выскажемся на этот счет следующим образом. Известные сведения по физиологии гласят, что скорость оседания эритроцитов напрямую связана со степенью их агрегации [1; 12; 20]. Ввиду того что при образовании агрегатов отмечается уменьшение отношения площади поверхности эритроцитов к их объему, сопротивление агрегированной массы процессам трения оказывается меньше, чем суммарное сопротивление отдельных элементов, в связи с чем скорость их оседания увеличивается. Однако объяснение этого факта вытекает из знаний другой важной причины, ускоряющей оседание эритроцитов. Речь идет о влиянии белкового состава плазмы на СОЭ. СОЭ напрямую зависит от соотношения в плазме «легких» (по молекулярной массе) и грубодисперсных белков, к которым, в частности, относится фибриноген [20]. В собственных исследованиях было также показано увеличение количества фибриногена у беременных женщин. Мы предполагаем, что увеличение количества фибриногена приводит к повышению СОЭ. Это предположение подтверждается и более высоким уровнем лейкоцитов у матерей в III триместре, беременных девочками [8].

При анализе показателей белой крови в случае обоих вариантов пола плода отмечается постепенное увеличение числа лейкоцитов по мере приближения срока родов как по данным литературы [20], так и согласно результатам собственных исследований. При сравнении подгрупп с альтернативным полом плода достоверно отличалось число лейкоцитов только в III триместре беременности с преобладанием показателя у матерей девочек (10 и $8 \cdot 10^6$ /л соответственно). Установлено также достоверное увеличение числа базофилов в III триместре (монография по крови Капустина), преимущественно у матерей девочек [8; 9].

Общей функцией всех лейкоцитов является защита организма от бактериальных и вирусных инфекций, паразитарных инвазий, поддержание тканевого гомеостаза и участие в регенерации тканей, способность создавать на своей поверхности условия для сборки и успешного функционирования всех ферментативных комплексов системы свертывания крови. Существует гипотеза о том, что беременность может быть рассмотрена по аналогии с асептическим воспалением [12]. Вместе с простагландинами – локальные реакции вырабатываемые во многих тканях, лейкоциты обеспечивают процессы подготовки матки и шейки матки к родам.

Согласно концепции П.К. Анохина (1975) [3], целенаправленная деятельность функциональных систем как динамических саморегулирующихся объединений морфологических структур и физиологических процессов направлена на получение оптимального полезного для организма результата. Достижение целевого результата адаптации в рамках системы крови обеспечивается интеграцией деятельности красного и белого ее ростков, а также свертывающей системы [8]. Благополучие в системе гемостаза во многом связано с динамическим балансом трех ее составляющих: коагуляции, антикоагуляции и функции плазминовой системы [20]. Системе гемостаза в акушерстве придается особое значение, так как нарушение в любом звене естественного пути коагуляции и антикоагуляции увеличивает риск возникновения дородовых и послеродовых осложнений у матери. С этой целью нами были подвергнуты анализу все звенья системы гемостаза человека на основании полученных в наблюдениях общепринятых клинических показателей гемостаза: количество тромбоцитов, количество Д-димера, протромбиновое время, ПТИ, МНО, фибриноген, АЧТВ, РФМК-тест, время свертывания. Анализ результатов собственных исследований в этой части начнем с характеристики количества кровяных пластинок. Данные литературы [24] свидетельствуют о том, что нарушения в первичном звене гемостаза (тромбоцитопатии) являются предикторами развития различных осложнений беременности. В системе коагуляции тромбоциты являются важным элементом в системе первичного гемостаза. Тромбоциты – это безъядерные клетки крови, производные мегакариоцитов, длительность существования которых с момента выхода из костного мозга до утилизации в селезенке составляет 8–10 дней. В норме наибольшая часть тромбоцитов циркулирует в неактивном состоянии, что зависит от антикоагулянтного потенциала эндотелия и структурной целостности мембраны клеток. При повреждении эндотелиальных клеток и обнажении субэндотелиальных структур: коллагена, микрофибрилл и эластина происходит «заякорение» и адгезия отдельных тромбоцитов к месту повреждения стенки сосуда с их последующей агрегацией и активацией [1; 15; 20]. Активация тромбоцитов происходит в результате выхода из их цитоплазмы большого количества коагулянтов.

Отличия уровня тромбоцитов у матерей в зависимости от пола плода отмечаются только в III триместре беременности, когда ФСМПП наиболее уязвима в отношении возможных акушерских кровотечений, при этом выявлено большее число тромбоцитов у беременных с плодами мужского пола, чем женского ($235,2 \times 10^9$ и $220,5 \times 10^9$ соответственно) [8; 9].

Особая роль на ранних сроках беременности принадлежит тромбоцитам матери. Так, данные литературы [17] свидетельствуют о существовании хемоаттрактантов, выделяемых тромбоцитами матери, которые во время гестации расположены в области инвазии трофобласта, в просвете спиральных артерий матки. Тромбоциты матери существенно ускоряют и оптимизируют процесс формирования плаценты, а снижение активности этого пула тромбоцитов приводит к нарушению трофики в ФСМПП [21].

В.М. Сидельникова и Г.Г. Шмаков (2010) [18] и другие не отмечают значимых колебаний уровня тромбоцитов при нормально протекающей беременности, а снижение их количества до $150 \times 10^9/\text{л}$ они предлагают рассматривать как показание к обследованию для выяснения причин тромбоцитопатии. Согласно собственным результатам, полученным с учетом фактора «пол плода», регистрируется снижение уровня тромбоцитов по мере прогрессирования беременности как у матерей с плодами мужского, так и женского пола ($235,2$ и $220,5 \times 10^9/\text{л}$ соответственно). Однако у матерей девочек количество тромбоцитов колеблется от $241 \times 10^9/\text{л}$ до $220,5 \times 10^9/\text{л}$. Эти факты, наряду со снижением продолжительности жизни тромбоцитов, можно рассматривать как необходимую адаптационную особенность гестационного процесса. Снижение числа тромбоцитов при физиологической беременности рассматривается рядом авторов [15; 16] как обычное явление спонтанной агрегации тромбоцитов у беременных. Этими же и другими исследователями показано, что вне беременности данное явление не отмечается [2; 4]. Выявлено статистически значимое преобладание показателей протромбинового времени в динамике физиологической беременности триместре беременности у матерей мальчиков относительно девочек. Также же выявлена синфазность изменений протромбинового времени и ПТИ: у матерей девочек – 107,6% относительно матерей мальчиков – 105,3% [8; 9]. Полученные данные могут свидетельствовать о более позднем запуске свертывания у беременных с плодами мужского пола.

Исследование еще одного важного показателя коагуляции - Д-димера (маркера тромбообразования), свидетельствует значительном его увеличении у плодов мужского пола по мере приближения срока родов [8; 9]. Как известно, Д-димер – это продукт распада фибрина, представляет собой фрагмент белка, присутствующий в крови после разрушения тромба в процессе фибринолиза [10]. Полученные данные о содержании Д-димера

указывают на то, что в крови у матерей с мужскими плодами процессы фибринолиза преобладают по сравнению с матерями, беременными девочками.

По результатам корреляционного анализа наиболее выраженная интеграция различных звеньев свертывающей системы в динамике физиологической беременности у матерей плодов мужского пола отмечается по мере увеличения гестационного срока, тогда как у матерей девочек выявлена обратная зависимость – постепенное ее ослабление [8; 9].

Разница в показателях системы гемостаза у беременных с учетом полового диморфизма свидетельствует о существовании различной реактивности крови матери, возможно, это связано с функциональными «запросами» со стороны плодов мужского и женского пола к системе крови материнского организма. Подтверждением этого явился тот факт, что на самых ранних этапах беременности (в I триместре) у матерей мальчиков и девочек регистрируется гипокоагуляция, более выраженная в случае мужского пола эмбриона. Такой механизм функционально целесообразен и направлен на оптимизацию процессов имплантации.

Согласно данным литературы, в I триместре беременности регистрируется в большем проценте элиминация живыми эмбрионами женского пола, что свидетельствует о более жестком «отборе» девочек в начале беременности. По-видимому, на ранних этапах беременности эмбрионы мужского пола при создании коммуникативных связей с материнским организмом подают те «сигналы», которые позволяют им оптимизировать свое пребывание в матке, в том числе за счет коагуляционного звена гемостаза. Учитывая значительное преобладание частоты зачатий плодами мужского пола [22; 25], но существенное снижение их числа как во внутриутробном периоде, так и на последующих этапах онтогенеза, такой механизм можно было бы отнести к разряду «удержать любой ценой».

На поздних этапах беременности меньшая адаптивность мальчиков во внутриутробном периоде онтогенеза и большая вероятность развития плацентарной дисфункции у их матерей требует большего напряжения системы гемостаза, что выражается в потенциальной «системной готовности» в профилактике акушерских кровотечений. В связи с этим представляет определенный интерес формирование дифференцированного подхода к профилактике и лечению нарушений свертывающей системы крови при беременности.

Обоснованность высказанных предположений о функциональных особенностях крови и кислотно-щелочного состояния при физиологической беременности с учетом фактора «пол плода» подтверждается данными о биофизическом профиле плода, а также особенностях течения беременности и родов. Установлено, что менее благоприятное течение беременности

и родов имело место у женщин с плодами мужского пола (несколько русских и иностранных авторов из актуальности автореферата Бариновой по мальчикам, угрозе, многоводиям), что свидетельствовало о снижении адаптационных ресурсов в различных звеньях функциональной системы «мать–плацента–плод» при этой форме полового диморфизма. Наибольшая частота осложнений в родах, наиболее низкие значения балльной оценки по шкале Апгар и массы тела при рождении были выявлены также в случае мужского пола плода и новорожденного [8; 9; 23; 27].

На наш взгляд, отличия в системах «мать–плацента–плод мужского пола» и «мать–плацента–плод женского пола» аранжированы различными межсистемными плодоматеринскими взаимодействиями, которые однозначно свидетельствуют о различных вариантах функционирования системы крови матери в зависимости от фактора «пол плода». По-видимому, функциональные изменения в материнском организме, связанные с полом вынашиваемого плода, определяют разную «цену адаптации», что, на наш взгляд, имеет большое значение на последующих этапах онтогенеза женщины, в том числе в перименопаузальном периоде [5; 8; 22].

Наибольший клинический интерес представляют данные о более выраженной активности свертывающей системы крови на ранних этапах беременности у матерей девочек, а на поздних сроках – у матерей мальчиков, что позволяет по-новому взглянуть на механизмы формирования как нарушений гемостаза, так и акушерской патологии. Представляет значительный интерес продолжение исследований по выяснению функциональных особенностей различных звеньев системы «мать–плацента–плод», обусловленных половым диморфизмом.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А. Нормальная физиология : учебник / Н.А. Агаджанян, В.М. Смирнов. – М. : МИА, 2009. – 520 с.
2. Айламазян Э.К. Акушерство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский // Национальное руководство. – М., 2009. – 1218 с.
3. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. – М. : Медицина, 1975. – 447 с.
4. Баркаган З.С. Тромбофилии и пути совершенствования антитромботической профилактики и терапии при беременности / З.С. Баркаган, Е.Ф. Котовщикова, Г.В. Сердюк и соавт. // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – № 5. – С. 62–68.

5. Боташева Т.Л. Показатели свертывающей системы крови женщин при физиологической беременности в зависимости от пола плода / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Е.А. Капустин, В.В. Барина, Л.В. Каушанская // Медицинский вестник юга России. - Ростов н/Д, 2013. - № 4. - С. 42-45.
6. Гармашева Н.Л. Введение в перинатальную медицину / Н.Л. Гармашева, Н.Н. Константинова. – М. : Медицина, 1978. – 291 с.
7. Геодакян В.А. Роль полов в передаче и преобразования генетической информации // Проблемы передачи информации. – 1965. – Т. 1, вып. 1. – С. 105-112.
8. Капустин Е.А. Влияние пола плода на функциональное состояние крови женщин при физиологической беременности / Е.А. Капустин, Т.Л. Боташева, В.А. Линде, В.В. Авруцкая, Л.В. Каушанская // Современные проблемы науки и образования. – 2014. - № 2; URL: www.science-education.ru/116-12398.
9. Капустин Е.А. Свертывающая система крови женского организма в динамике физиологической беременности в зависимости от пола плода // Сборник тезисов V Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья (Москва 12-15 марта 2013). – М., 2013. - С. 37-39.
10. Момот А.П. Патология гемостаза. Принцип и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб. : ФормаТ, 2006. – 208 с.
11. Персианинов Л.С. Особенности функции системы кровообращения у беременных, рожениц и родильниц / Л.С. Персианинов, В.Н. Демидов. – М. : Медицина, 1977. – 285 с.
12. Покровский В.М. Физиология человека. Учебник / В.М. Покровский, Г.Ф. Кортъко. – М., 2007. – 325 с.
13. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М., 2012. – 670 с.
14. Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов и соавт. – М. : Медпресс-информ, 2008. – 528 с.
15. Серов В.Н. Неотложные состояния в акушерстве / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих и соавт. – М. : ГЭО-ТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
16. Серов В.Н. Тромбофилии в практике врача акушера-гинеколога (Клиническое значение, диагностика, тактика, методы терапии) : методические рекомендации / В.Н. Серов, П.Н. Масман, В.Г. Стуров, А.Н. Дробинская. - Новосибирск : ИД Сова, 2007. – 88 с.
17. Сидельникова В.М. Гемостаз и беременность / В.М. Сидельникова, П.А. Кирюшенков. – М. : Триада X, 2004. – 208 с.
18. Сидельникова В.М. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности / В.М. Сидельникова, Р.Г. Шмаков. – М. : Триада–X, 2004. – 355 с.

19. Теппермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Теппермен и соавт. – М. : Мир, 1989. – 653 с.
20. Шиффман Ф. Дж. Патопфизиология крови : монография. – 2014. – 448 с.
21. Brenner B. Hemostatic changes in pregnancy // *Thrombosis Research*. P. 2004. – Vol. 114. – P. 409–414.
22. Di Renzo G.C. Does fetal sex affect pregnancy outcome? / G.C.Di Renzo, A. Rosati, R.D. Sarti, L. Cruciani, A.M. Cutuli. // *Gend Med*. – 2007. – Vol. 4, №1. – P. 19–30.
23. Divon M.Y. Male gender predisposes to prolongation of pregnancy / M.Y. Divon, A. Ferber, H. Nisell, M. Westgren // *Am J Obstet Gynecol*. – 2002. – Vol. 187. – № 4. – P. 1081–3.
24. Elliott M.A. Thrombocythaemia and pregnancy / M.A. Elliott, A. Tefferi // *Best Pract. & Res. Clin. Haematol*. — 2003. — Vol. 16, № 2. — P. 227—242.
25. Engel P.J. Male sex and pre-existing diabetes are independent risk factors for stillbirth / P.J. Engel, R. Smith, M.W. Brinsmead, S.J. Bowe, V.L. Clifton, N.Z. Aust // *J Obstet Gynaecol*. – 2008. – Vol. 48, № 4. – P. 375–83.
26. Hui C. Changes in coagulation and hemodynamics during pregnancy: a prospective longitudinal study of 58 cases / C. Hui, M. Lili, C. Libin, Z. Rui, G. Fang, G. Ling, Z. Jianping // *Gynecol Obstet*. – 2012. – Vol. 285, № 5. – P. 1231–1236.
27. Nomura R.M. Gender-specific differences in fetal cardiac troponin T in pregnancies complicated by placental insufficiency / R.M. Nomura, C. Ortigosa, L.R. Fiorelli, A.W. Liao, M. Zugaib // *Gend Med*. – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 202–8.

Рецензенты:

Андреева В.О., д.м.н., главный научный сотрудник ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону;

Васильева В.В., д.б.н., руководитель учебного центра ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону.