

- в прогнозировании и профилактике возрастной патологии. Клиническая медицина. 2002; 2:4-8.
35. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром М., 2004.
 36. Макашария А. Д., Пшеничникова Е. Б., Пшеничникова Т. Б., Бицадзе В. О. Метаболический синдром и тромбозы в акушерстве и гинекологии. Москва; 2006.
 37. Селиванов Е. В., Баркаган З. С., Звягинцев Е. Н. Биохимические особенности поражения печени у больных с антифосфолипидным синдромом. Клиническая лабораторная диагностика. 2000; 12:17-19.
 38. Тоболкин В. А., Лазарева С. И., Ильина А. Я., Яковлев М. Ю. Антифосфолипидный синдром возможная роль эндотоксиновой агрессии в патогенезе. Педиатрия. 2001; 5:80-84.
 39. Ветров В. В. Синдром эндогенной интоксикации в акушерско-гинекологической практике. Эфферентная терапия. 2001; 1(7):5-9.
 40. Малахова М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. Эфферентная терапия. 2000; 4(6):3-14.
 41. Келина Н. Ю., Васильков В. Г., Белоручко Н. В. Методология доказательной биохимической оценки развития эндотоксикоза. Вестн. интенс.тер. 2002; 4:13-17.
 42. Васильков В. Г., Шихунова Л. Г., Келина Н. Ю., Безручко Н. В. Роль нарушений антиоксидантного статуса организма в формировании синдрома эндогенной интоксикации у больных в токсической и терминальной стадиях перитонита. Анестезиология и реаниматология. 2001; 6:31-34.
 43. Пименов Е. В., Тополян А. А., Бывалов А. А., Дармов И. В., Рошевский М. П. Современные представления о патогенезе инф. заболеваний. Вестник РАМН. 2003; 6:3-8.
 44. Келина Н. Ю., Васильков В. Г., Безручко Н. В. Методология доказательной биохимической оценки развития эндотоксикоза. Вестник интенсивной терапии. 2002; 4:13-17.
 45. Ветров В. В., Барышев Б. А. Эфферентная терапия и аутодонорство в гинекологии. Санкт-Петербург. 2005.
 46. Алферов В. П., Малахова М. Я., Чугунова О. В. Эндогенная интоксикация у детей больных бронхиальной астмой. Вестник новых медицинских технологий. 2001; 1 (8):53-56.
 47. Энукидзе Г. Г. Эндотоксиновая агрессия и ее коррекция у больных с хроническими воспалительными гинекологическими заболеваниями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2006.
 48. Пестряева Л. А. Разработка информативных лабораторных критериев в оценке степени тяжести эндогенной интоксикации при патологически протекающей беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2002.
 49. Сухарев А. Г. Формирование адаптационных возможностей организма детей и подростков. Вестник РАМН. 2006; 8:15-18.
 50. Кочеткова М. Т., Завьялова М. Н. Адаптация и резервы человека: учебно-методическое пособие. Псков. 2000.

Влияние дипиридамола на цитокиновый профиль и интерфероны крови у женщин с герпесвирусной (ВПГ I, II) инфекцией и угрозой прерывания беременности в первом триместре

В. Ф. Долгушина, И. И. Долгушин, Е. В. Первушина, Д. Н. Гафурова

Кафедра акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Челябинск

The influence of dipiridamol on the cytokine profile and blood interferons in women with herpes virus infection (HVI I,II) and threat of miscarriage in the first trimester of pregnancy

V. F. Dolgushina, I. I. Dolgushin, E. V. Pervushina, D. N. Gafurova

Резюме

Проведено клинико-лабораторное обследование 100 беременных женщин с герпетической (ВПГ I, II) инфекцией и угрозой прерывания в первом триместре, по результатам которого было произведено разделение пациенток на группы (первая группа — 45 беременных женщин с инфекцией в стадии активации, вторая группа — 55 беременных женщин с инфекцией в латентной стадии). В группу контроля были включены 30 практически здоровых беременных женщин. Было изучено влияние дипиридамола на цитокиновый профиль и интерфероны крови у беременных женщин с угрозой прерывания в первом триместре и герпетической (ВПГ I, II) инфекцией в активной и латентной стадиях. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у женщин с герпетической (ВПГ I, II) инфекцией и угрозой прерывания в первом триместре беременности после лечения дипиридамолом наблюдалось понижение уровня провоспалительных цитокинов на фоне повышения уровня цито-

В. Ф. Долгушина — д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрава»;

И. И. Долгушин — член-корреспондент РАМН, Заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор, зав. кафедрой иммунологии и микробиологии ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрава»;

Е. В. Первушина — очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрава»;

Д. Н. Гафурова — заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрава».

кинов противовоспалительного действия, а также имелась положительная динамика в клинической симптоматике. Поэтому для лечения беременных с герпетической (ВПГ I, II) инфекцией и угрозой прерывания в первом триместре патогенетически оправдано и обосновано применение дипиридамола, обладающего не только антиагрегационным действием, но и иммуномодулирующими свойствами.

Ключевые слова: беременность и угроза прерывания в первом триместре, герпесвирусная инфекция, дипиридамола, цитокины, интерфероны сыворотки крови.

Summary

There has been done clinico-laboratory study of 100 pregnant women with herpes virus infection (HVI I, II) and threat of miscarriage in the first trimester of pregnancy. All patients were divided into groups: the first group — 45 pregnant women with infection in the activation stage, the second one — 55 pregnant women with infection in the latent stage. The control group comprised 30 practically healthy pregnant women. The influence of dipiridamol on the cytokine profile and blood interferons in women with threat of miscarriage in the first trimester of pregnancy and herpes virus infection (HVI I, II) in the activation and latent stages was investigated. The results of the study show the decrease in the level of proinflammatory cytokines whilst the increase of the antiinflammatory cytokine level, as well as positive dynamics in the clinical symptomatology after the course of treatment in women with herpes virus infection (HVI I, II) and threat of miscarriage in the first trimester of pregnancy. Thus the usage of dipiridamol both with antiaggregatory activity and immunomodulatory properties is pathogenetically proved to be correct and validated for a treatment of pregnant women with herpes virus infection (HVI I, II) and threat of miscarriage in the first trimester of pregnancy.

Key words: pregnancy and threat of miscarriage in the first trimester of pregnancy, herpes virus infection, dipiridamol, blood serum cytokines and interferons.

Введение

Проблема ранних потерь беременности в течение многих лет остается актуальной, так как они являются наиболее частым гестационным осложнением и не имеют тенденции к снижению. Согласно современным представлениям до 80% всех потерь беременности приходится на первый триместр [1, 2].

Отсутствие своевременных и адекватных лечебных мероприятий с учетом причины угрожающего выкидыша на ранних сроках беременности приводит к репродуктивным потерям или вследствие нарушения процессов инвазии трофобласта в первом триместре ведет к развитию поздних гестационных осложнений: плацентарной недостаточности, задержке развития плода, гестоза, преждевременным родам [1, 2, 7, 8, 9, 12, 13, 14].

Установлено, что в основе ранних гестационных потерь помимо генетических причин нередко имеют место иммунологические и тромбофилические нарушения, которые чаще всего ассоциированы с герпетической (ВПГ I, II) инфекцией [1, 2, 7, 8, 9, 12, 15]. Вирусы простого герпеса обладают прямым повреждающим действием на эндотелий сосудов, или приводят к запуску цитокинового каскада с преобладанием медиаторов провоспалительного действия, которые также вызывают повреждение эндотелия [9, 12, 14, 15]. Одним из путей устранения отрицательного влияния вирусной инфекции на течение беременности является профилактика и ликвидация иммунологических и тромбофилических нарушений. Последние проявляются в первую очередь нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза [2, 3, 7, 8, 10, 11].

В акушерской практике на протяжении почти двух десятилетий из числа антиагрегантов

с успехом используется дипиридамола (курантил), который выпускается в виде драже или таблеток (курантил N), последний отличается более полным и быстрым высвобождением действующего вещества, поскольку меньшее содержание в оболочке таблетки гидрофильных веществ ускоряет ее растворение.

Кроме антиагрегантного действия установлено, что дипиридамола потенцирует вазодилатирующий эффект эндотелиального релаксирующего фактора, тормозит агрегацию эритроцитов и в меньшей степени оказывает фибринолитическое действие в результате высвобождения плазминогена из стенки сосудов [3, 4, 5, 6]. Курантил не повышает тонус матки, уменьшает периферическое сопротивление, не обладает эмбриотоксическим эффектом, улучшает маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровотоки [3, 4, 6]. Во многих исследованиях показано, что важным преимуществом дипиридамола по сравнению с другими антиагрегантами является наличие иммуностимулирующего эффекта. Препарат является индуктором интерферона и тем самым повышает неспецифическую противовирусную резистентность [2, 3, 4, 14, 15]. Влияние дипиридамола на другие звенья иммунитета не изучено, что определило цель настоящего исследования.

Целью исследования явилось изучение влияния дипиридамола (курантила N) на цитокиновый профиль и интерфероны крови у женщин с герпесвирусной (ВПГ I, II) инфекцией и угрозой прерывания беременности в первом триместре.

Материалы и методы

Исследование IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, TNF- α , рецепторного антагониста IL-1, IL-8,

IL-10 и уровня интерферонов в сыворотке крови проведено у 100 беременных женщин с герпетической (ВПГ I, II) инфекцией и угрозой прерывания в первом триместре. Диагноз невынашивания беременности ставился на основании данных анамнеза, клинических и инструментальных методов исследования. Для выявления герпесвирусной (ВПГ I, II) инфекции кроме оценки анамнеза, клинических данных проводили молекулярно-генетическое (выявление ДНК вируса простого герпеса типов 1 и 2 в цервикальном канале с использованием полимеразной цепной реакции) и серологическое

(определение антигерпетических Ig M- и Ig G-антител серотипов 1 и 2) исследования.

На основании обследования пациентки с герпесвирусной инфекцией были разделены на две группы. В первую группу вошли 45 беременных женщин с угрозой прерывания в первом триместре, у которых герпетическая (ВПГ I, II) инфекция находилась в активной стадии. У них на момент обследования наблюдались либо клинические проявления герпетической инфекции, либо в периферической крови обнаруживались специфические Ig M; при этом всегда присутствовали Ig G; имелась или отсутствовала ДНК

Таблица 1. Цитокины и интерфероны крови у обследованных женщин до и после терапии дипиридамолом, $M \pm m$

Показатели, пг/мл	Контрольная группа (n=30)	Угроза прерывания беременности в первом триместре и герпесвирусная (ВПГ I, II) инфекция (n=100)							
		активная стадия (n=45)				латентная стадия (n=55)			
		до терапии		после терапии		до терапии		после терапии	
		1а (n=25)	1б (n=20)	2а (n=25)	2б (n=20)	1а (n=35)	1б (n=20)	2а (n=35)	2б (n=20)
IL-1α	184,84±1,94	249,76±2,49 p ₁ <0,05	250,6±3,46	180,7±2,1 p ₂ <0,05	232,2±3,5 p ₄ <0,05	258,26±24,18 p ₁ <0,05	256,6±22,2	186,26±22,2 p ₃ <0,05	248,2±20,8 p ₅ <0,05
IL-1β	94,80±1,66	106,1±2,74 p ₁ <0,05	112,2±2,6	76,1±2,4 p ₂ <0,05	110,08±2,8 p ₄ <0,05	100,7±2,59 p ₁ , p ₂ <0,05	102,2±2,4	70,7±2,5 p ₃ <0,05	98±2,2 p ₅ <0,05
Рецепторный антагонист IL-1	358,44±11,89	728,57±101,61 p ₁ <0,05	732,5±100,5	300,5±107,61 p ₂ <0,05	680,8±102,8 p ₄ <0,05	562,49±17,45 p ₁ , p ₂ <0,05	566,5±15,6	350,4±27,4 p ₃ <0,05	500,2±18,2 p ₅ <0,05
IL-2	4,25±0,25	114,42±1,49 p ₁ <0,05	112,5±1,3	4,02±1,1 p ₂ <0,05	80,2±1,2 p ₄ <0,05	24,22±1,89 p ₁ , p ₂ <0,05	24,4±1,8	4,29±1,7 p ₃ <0,05	20,4±1,6 p ₅ <0,05
IL-8	7,39±0,27	216,88±0,49 p ₁ <0,05	212,6±0,3	6,88±0,42 p ₂ <0,05	200±0,4 p ₄ <0,05	117,50±0,35 p ₁ , p ₂ <0,05	118,2±0,28	6,5±0,28 p ₃ <0,05	92±0,2 p ₅ <0,05
TNF-α	1,4±0,22	1,63±0,25	1,62±0,22	0,63±0,22 p ₂ <0,05	1,58±0,18 p ₄ <0,05	1,6±0,25 p ₁ <0,05	1,6±0,26	0,6±0,22 p ₃ <0,05	1,4±0,2 p ₅ <0,05
IL-4	3,41±0,25	1,51±0,28 p ₁ <0,05	1,48±0,2	3,51±0,32 p ₂ <0,05	1,52±0,22 p ₄ <0,05	1,41±0,28 p ₁ <0,05	1,42±0,26	3,41±0,30 p ₃ <0,05	1,52±0,22 p ₅ <0,05
IL-10	16,66±1,02	2,47±0,26 p ₁ <0,05	2,24±0,2	16,45±1,25 p ₂ <0,05	4,56±0,22 p ₄ <0,05	1,96±0,38 p ₁ , p ₂ <0,05	1,94±0,28	15,98±1,35 p ₃ <0,05	2,6±0,26 p ₅ <0,05
IFN-α	6,37±0,30	17,35±0,33 p ₁ <0,05	18,20±0,3	5,35±0,30 p ₂ <0,05	15,2±0,3 p ₄ <0,05	9,44±0,31 p ₁ , p ₂ <0,05	9,62±0,3	6,4±0,30 p ₃ <0,05	8,32±0,3 p ₅ <0,05
IFN-γ	68,13±2,47	152,90±2,49 p ₁ <0,05	150,7±2,5	72,70±2,41 p ₂ <0,05	130,5±2,2 p ₄ <0,05	95,01±2,69 p ₁ , p ₂ <0,05	92,2±2,6	65,01±2,60 p ₃ <0,05	80,2±2,4 p ₅ <0,05

Примечание: p₁ – различия статистически значимы с показателями у женщин с физиологически протекающей беременностью;

p₂ – различия статистически значимы с показателями беременных женщин с герпетической (ВПГ I, II) инфекцией в стадии обострения до терапии дипиридамолом;

p₃ – различия статистически значимы с показателями беременных женщин с герпетической (ВПГ I, II) инфекцией в латентной стадии до терапии дипиридамолом;

p₄ – различия статистически значимы с показателями беременных женщин с герпетической (ВПГ I, II) инфекцией в стадии обострения после базисной терапии и терапии дипиридамолом;

p₅ – различия статистически значимы с показателями беременных женщин с герпетической (ВПГ I, II) инфекцией в латентной стадии после базисной терапии и терапии дипиридамолом.

Таблица 2. Клинические и ультразвуковые критерии угрозы прерывания беременности у обследованных женщин

Критерии угрозы прерывания беременности	Контрольная группа (n=30)	Угроза прерывания беременности в первом триместре и герпесвирусная (ВПГ I,II) инфекция (n=100)							
		активная стадия (n=45)				латентная стадия (n=55)			
		до терапии		после терапии		до терапии		после терапии	
		1a (n=25)	1б (n=20)	2a (n=25)	2б (n=20)	1a (n=35)	1б (n=20)	2a (n=35)	2б (n=20)
- боли внизу живота, %;	0	n=25 100 % $p_1 < 0,05$	n=20 100 %	n=2 8 % $p_2 < 0,05$	n=4 20 % $p_4 < 0,05$	n=30 85,7 % $p_1 < 0,05$	n=15 75 %	0 $p_3 < 0,05$	n=2 10 % $p_5 < 0,05$
- сукровичные выделения из половых путей, %;	0	n=4 16 % $p_1 < 0,05$	n=5 25 %	0 $p_2 < 0,05$	0	n=1 2,86 % $p_1 < 0,05$	n=2 10 %	0 $p_3 < 0,05$	0
- повышение тонуса матки, %;	0	n=25 100 % $p_1 < 0,05$	n=20 100 %	n=2 8 % $p_2 < 0,05$	n=4 20 % $p_4 < 0,05$	n=30 85,7 % $p_1 < 0,05$	n=15 75 %	0 $p_3 < 0,05$	n=2 10 % $p_5 < 0,05$
- укорочение и размягчение шейки матки, %;	0	n=1 4 % $p_1 < 0,05$	n=1 5 %	0 $p_2 < 0,05$	0	0	0	0	0
данные УЗИ:									
- гипертонус миометрия, %;	0	n=20 80 % $p_1 < 0,05$	n=17 85 %	n=2 8 % $p_2 < 0,05$	n=4 20 % $p_4 < 0,05$	n=30 85,7 % $p_1 < 0,05$	n=15 75 %	0 $p_3 < 0,05$	n=2 10 % $p_5 < 0,05$
- деформация плодного яйца, %;	0	n=3 12 % $p_1 < 0,05$	n=2 10 %	0 $p_2 < 0,05$	0	0	0	0	0
- субхориальная гематома, %;	0	n=1 4 % $p_1 < 0,05$	n=2 10 %	0 $p_2 < 0,05$	0	0	0	0	0

Примечание: p_1 — различия статистически значимы с показателями у женщин с физиологически протекающей беременностью;

p_2 — различия статистически значимы с показателями беременных женщин с герпетической (ВПГ I, II) инфекцией в стадии обострения до терапии дипиридамолом;

p_3 — различия статистически значимы с показателями беременных женщин с герпетической (ВПГ I, II) инфекцией в латентной стадии до терапии дипиридамолом;

p_4 — различия статистически значимы с показателями беременных женщин с герпетической (ВПГ I, II) инфекцией в стадии обострения после базисной терапии и терапии дипиридамолом;

p_5 — различия статистически значимы с показателями беременных женщин с герпетической (ВПГ I, II) инфекцией в латентной стадии после базисной терапии и терапии дипиридамолом.

вируса в цервикальном канале. Вторая группа включала в себя 55 беременных женщин с угрозой прерывания в первом триместре и герпетической (ВПГ I,II) инфекцией в латентной стадии, у которых отсутствовали клинические проявления заболевания, но были клинико-лабораторные проявления герпетической инфекции в анамнезе, на момент исследования Ig M отсутствовали, но всегда выявлялись Ig G в диагностических титрах. Третью (контрольную) группу составили 30 женщин с физиологически протекающей беременностью.

Уровни IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, TNF- α , IFN- α , IFN- γ , рецепторного антагониста IL-1, IL-8, IL-10 определяли с помощью коммерческих тест-систем Pro-Con («Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Содержание цитокинов и интерферонов в сыворотке крови измеряли методом «сэндвич» — варианта твердофазного иммуноферментного анализа, согласно рекомендациям производителей.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistika for Windows 6.0». Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Колмогорова-Смирнова; равенство выборочных средних проверяли по t-критерию Стьюдента (в случае нормального распределения) и U-критерию Манна-Уитни (при отклонении распределения от нормального). Статистически достоверными считали различия между группами при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

При изучении содержания цитокинов в периферической крови у женщин с герпетической (ВПГ I,II) инфекцией и угрозой прерывания в первом триместре беременности выявлено статистически значимое повышение уровней провоспалительных (IL-1 β , IL-1 α , IL-

2, TNF- α , рецепторного антагониста IL-1, IL-8) цитокинов и интерферонов (IFN- α , IFN- γ), при одновременном статистически значимом снижении концентраций противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов по сравнению с аналогичными показателями у беременных группы контроля. При этом необходимо отметить, что у пациенток с угрозой прерывания беременности в первом триместре как в активной, так и в латентной стадиях герпетической (ВПГ I,II) инфекции изменения в показателях иммунитета имели однонаправленный характер и наиболее выражены у обследованных с инфекцией в стадии активации (табл. 1).

Для выявления влияния дипиридамола на уровни цитокинов и интерферонов у женщин с герпетической (ВПГ I, II) инфекцией и угрозой прерывания в первом триместре беременности проведено краткосрочное, проспективное, простое «слепое», рандомизированное исследование. С этой целью первая и вторая группы были разделены на подгруппы: пациентки 1а и 2а подгрупп получали базисную терапию (гормональную поддержку, спазмолитики, витамины) и дипиридамола в дозе 75 мг/сут в течение трех недель, а женщинам 1б и 2б подгрупп назначали только базисную терапию. Обе группы сравнения были сопоставимы по возрасту, экстрагенитальной патологии, акушерско-гинекологическому анамнезу, клиническому течению герпесвирусной (ВПГ I,II) инфекции.

Через три недели после лечения у обследованных женщин, принимавших дипиридамола, выявлено достоверно значимое понижение уровней провоспалительных (IL-1 β , IL-1 α , IL-2, TNF- α , рецепторного антагониста IL-1, IL-8) цитокинов и интерферонов (IFN- α , IFN- γ) по сравнению с пациентками, получавшими только базисную терапию. Наряду с этим концентрация противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов у женщин с герпетической (ВПГ I,II) инфекцией и угрозой прерывания в первом триместре беременности при сочетании базисной терапии и дипиридамола была достоверно выше, чем аналогичные показатели у беременных, использующих только базисную терапию (табл. 1).

При оценке клинической эффективности проводимой терапии установлено, что у больных 1а и 2а подгрупп (активная стадия герпетической (ВПГ I,II) инфекции) после трехнедельного курса терапии достоверно реже сохранялись боли внизу живота, тонизирование матки по сравнению с пациентами 1б и 2б подгрупп, которые не принимали дипиридамола. Что касается больных с латентной стадией герпетической (ВПГ I,II) инфекции, то у женщин, получавших только базисную терапию, в 10% случаев сохранялись симптомы

угрозы прерывания беременности, а у больных, принимавших дипиридамола, через три недели они полностью исчезали (табл. 2).

Выводы

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у женщин с герпетической (ВПГ I,II) инфекцией и угрозой прерывания в первом триместре беременности после комплексного лечения, включающего дипиридамола, наблюдается понижение уровня провоспалительных цитокинов, повышение содержания цитокинов противовоспалительного действия, а также положительная динамика в клинической симптоматике.

Таким образом, применение дипиридамола, обладающего не только антиагрегационным действием, но и иммуномодулирующими свойствами, оправдано при лечении угрозы прерывания беременности у женщин с герпетической (ВПГ I,II) инфекцией.

Литература

1. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2000.
2. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Иммунология беременности. М.: Издательство РАМН, 2003.
3. Сидельникова В. М., Кирющенко П. А., Ходжаева З. С., Слуккина Т. В. Патогенетическое обоснование использования курантила в акушерстве. Акуш. гинекол. 1999; 5.
4. Лоуренс Д. Р. и др. (ред.) Клиническая фармакология. М.: 2002.
5. Кирющенко П. А., Белоусов Д. М. Ультразвуковая оценка эффективности использования курантила во время предгестационной подготовки у женщин с синдромом привычной потери беременности в первом триместре. Гинекология. 2005; том 7; 1.
6. Сидельникова В. М., Кирющенко П. А. Гемостаз и беременность. М.: Триада-Х, 2004.
7. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. Научное издание. М.: РУССО; 2001.
8. Макацария А. Д., Пшеничникова Е. Б., Пшеничникова Т. Б., Бицадзе В. О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М.: ООО Медицинское информационное агентство; 2006.
9. Долгушина Н. В., Макацария А. Д. Вирусные инфекции у беременных. Руководство для врачей. М., Триада-Х, 2004.
10. Макацария А. Д., Долгушина Н. В. Беременность, роды и послеродовый период у больных с вирусной инфекцией. М., Триада-Х, 2005.
11. Макацария А. Д., коллектив авторов. Антифосфолипидный синдром-иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М., Триада-Х, 2007.
12. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. И. Герпесвирусные инфекции человека. СПб.: Издательство «СпецЛит», 2006.
13. Радзинский В. Е., Запертова Е. Ю., Миронов А. В. Прогнозы лечения невынашивания беременности в первом триместре прогестагенами. Гинекология. 2006; том 8; 4.
14. Запертова Е. Ю. Роль ряда цитокинов и интегрин в генезе привычного невынашивания беременности. Автореф. дис. ...канд. мед. наук М., 2005.
15. Ширшев С. В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции. Екатеринбург, 1999.