

Применение препарата «лавомакс» в составе комплексной терапии при проведении реабилитации женщин с нарушениями репродуктивной функции на прегравидарном этапе в сравнении со стандартной терапией

Данькова И.В. – к.м.н., старший научный сотрудник ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»;

Башмакова Н.В. – д.м.н., проф., заместитель директора ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий» по НИР, Заслуженный врач РФ;

Чистякова Г.Н. – д.м.н., руководитель отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»;

Ярыгина Т.В. – к.м.н., научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»;

Тарасова М.Н. – к.б.н., и.о. н.с. отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»; г. Екатеринбург

The application of the «Lavomax» preparation as a part of complex therapy at rehabilitation of women with infringements of reproductive function on the pregravid stage in comparison with standard therapy

Dankova I.V., Bashmakova N.V., Chistyakova G.N., Yarigina T.V., Tarasova M.N.

Резюме

Проведено обследование 60 женщин репродуктивного возраста на этапе прегравидарной подготовки с целью оценки эффективности терапии препаратом «Лавомакс» в составе комплексной терапии для реабилитации женщин с нарушением репродуктивной функции в сравнении с эффективностью стандартной терапии. Получены убедительные доказательства клинической эффективности и переносимости препарата «Лавомакс», что позволяет рекомендовать его в клинической практике в комплексном лечении сексуально-трансмиссивных инфекций.

Ключевые слова: нарушение репродуктивной функции женщин, комплексная терапия.

Resume

The investigation of 60 women of reproductive age at a pregravid preparations stage is carried for the purpose of an estimation of efficiency of therapy by a preparation «Lavomax» as a part of complex therapy for rehabilitation of women with infringement of reproductive function in comparison with efficiency of standard therapy. Convincing proofs of clinical efficiency and shipping of a «Lavomax» preparation are received, that allows to recommend it in clinical practice in complex treatment of sexual-transmissible infections.

Key words: infringement of reproductive function, complex treatment.

Введение

Своевременное выявление причин невынашивания беременности, индивидуальная коррекция нарушений вне и в течение беременности с учетом мониторинга с ранних сроков гестации позволяет обеспечить рождение жизнеспособных детей в 70-97% случаев [1,2,3,4]. Роль инфекционного фактора как причины невынашивания беременности в настоящее время широко дискутируется [3,5,6,7,8].

Установлено, что у большинства женщин с привычным невынашиванием и наличием хронического эндометрита отмечается превалирование в эндометрии 2-3 и более видов облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов, в 86,7% наблюдается персистенция условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии, что может служить причиной активации иммунопатологических процессов [9,10,11,12,13,14].

Бактериально-вирусная колонизация эндометрия является, как правило, следствием неспособности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма (система комплемента, фагоцитоз) полностью элиминировать инфекционный агент, и в то же время имеет место ограничение его распространения за счет активации Т-лимфоцитов (Т-хелперов, естественных киллеров) и макрофагов [13,15,16,17].

Смешанная персистентная вирусная инфекция

Ответственный за ведение переписки -
Данькова И. В.

Отделение экологической репродуктологии,
ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 1,
e-mail: orgommt@mail.ru

(вирус простого герпеса, ЦМВ, Эпштейн-Барр, Коксаки А, Коксаки В, энтеровирусы 68-71) встречается у больных с невынашиванием достоверно чаще, чем у женщин с неосложненным акушерским анамнезом [18,19,20,21].

Во всех вышеперечисленных случаях возникает персистенция микроорганизмов, характеризующаяся привлечением в очаг хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, Т-хелперов, синтезирующих различные цитокины. Подобное состояние эндометрия, вероятно, препятствует созданию локальной иммуносупрессии в преимплантационный период, необходимый для формирования защитного барьера и предотвращения отторжения напловину чужеродного плода [4,5,8,22].

В этой связи, безусловно, необходимо тщательное предгравидарное обследование женщин, в особенности с невынашиванием беременности, с целью исключения хронического эндометрита, качественной, полноценной, специфической терапии инфекции [1,4,5,7,8,16,23].

В настоящее время сексуально-трансмиссивные инфекции имеют тенденцию к бессимптомному, субклиническому, вялому, затяжному или рецидивирующему течению. Вот почему справиться с заболеваемостью можно, сделав обязательным этапом лечения коррекцию тех или иных звеньев иммунной системы [6,20,24,25].

Очевидно, что одним из важнейших факторов в ходе патогенетического подбора метода и средств терапии должен стать результат диагностического поиска нарушений в иммунной системе, на основе которого в комплексную противовоспалительную терапию целесообразно включать иммуноориентированные препараты, способствующие стимуляции факторов неспецифической резистентности и местного иммунитета и имеющие иммунокорректирующие свойства [4,9,12,26,27]. Универсальным фактором как неспецифической резистентности, так и иммунорегуляции является система интерферонов, активная выработка которых – залог устойчивости организма к возникновению инфекционных заболеваний или быстрой локализации очага инфекции в случае его возникновения [17,24,26,28]. Включение в комплексную терапию инфекционно-воспалительных заболеваний половой сферы интерферониндуктивных препаратов позволяет значительно повысить эффективность курса лечения [4,9,12,26].

К числу современных иммунокорректирующих препаратов, обладающих надежной степенью клинической эффективности, высокой степенью безопасности, благоприятной фармакокинетикой относится Лавомакс [4,9,12,28].

Нам представлялось перспективным оценить эффективность стандартной и комплексной терапии (с применением Лавомакса) сексуально-трансмиссивных инфекций на этапе предгравидарной подготовки женщин репродуктивного возраста, как здоровых, так и с

отягощенным невынашиванием анамнезом.

Цель исследования: оценить эффективность терапии препаратом «Лавомакс» в составе комплексной терапии для реабилитации женщин с нарушением репродуктивной функции на прегравидарном этапе в сравнении с эффективностью стандартной терапии.

Материалы и методы

На базе научной поликлиники ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий» похидилось под наблюдением 60 женщин репродуктивного возраста 18 – 40 лет на этапе предгравидарной подготовки. Критериями включения в исследование были: наличие у женщин бактериальной (хламидийная инфекция, бактериальный вагиноз, ассоциированный с микоплазменной инфекцией, неспецифический кольпит) или вирусной (герпетическая, цитомегаловирусная, папилломавирусная инфекция) или бактериально-вирусной инфекций, подтвержденных данными микроскопического, микробиологического или ПЦР-исследования; отягощенный невынашиванием беременности и привычными выкидышами акушерский анамнез; обследование на этапе подготовки к ВРТ.

В работе использованы клинико-anamnestическое, ультразвуковое (при беременности), физикальное методы исследования. Проведено исследование на наличие возбудителей ИППП методом ПЦР: ВПГ II типа, ЦМВ, хламидии; на наличие антител классов IgA и IgG к *Chlamydia trachomatis* методом ИФА; бактериологический посев на урогенитальные микоплазмы (*Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*); бактериологический посев на флору цервикального канала; микроскопия мазков окрашенных по Граму из отделяемого женщины (С, V, U); определение уровня IFN- α , - γ в сыворотке крови метом ИФА.

В I-ю (основную) группу включены 30 пациенток, для лечения которых применялся препарат Лавомакс (таблетки) в составе комплексной терапии. Алгоритм назначения Лавомакса в этой группе: Лавомакс 125 мг/сут в 1 и 2 дни, далее по 125 мг через день (через 48 часов). Всего на курс – 20 таблеток. При бактериальной инфекции (хламидийная инфекция, бактериальный вагиноз, ассоциированный с микоплазменной инфекцией, неспецифический кольпит): с 4-го дня терапии, что соответствует приему 3-й таблетки препарата Лавомакс, начат прием доксициклина гидрохлорида 100 мг – 2 раза в сутки в течение 10 дней. На 10 день – однократно флуконазол – 150 мг, с целью профилактики возникновения кандидоза. При вирусной инфекции (герпетическая инфекция, цитомегаловирусная инфекция, папилломавирусная инфекция): с 4-го дня терапии, что соответствует приему 3-й таблетки препарата Лавомакс – начат прием валацикловира 500 мг – 2 раза в сутки в течение 5 дней. При смешанной бактериально-вирусной инфекции начат одновременный прием с 4-го дня терапии, что соответствует приему 3-й таблетки препарата Лавомакс препаратов доксициклина гидрохлорид и валацикловир. На 10-й день

флуконазол однократно 150 мг с целью профилактики возникновения кандидоза.

Во II-ю (контрольную) группу вошли 30 пациенток, получавших стандартную терапию: при бактериальной инфекции: доксициклина гидрохлорид 100 мг – 2 раза в сутки в течение 10 дней, на 10 день – однократно флуконазол – 150 мг с целью профилактики возникновения кандидоза. При вирусной инфекции: валацикловира 500 мг – 2 раза в сутки в течение 5 дней. При смешанной бактериально-вирусной инфекции: одновременный прием препаратов доксициклина гидрохлорид и валацикловир, на 10-й день однократно флуконазол 150 мг с целью профилактики возникновения кандидоза.

При обработке результатов использовались методы медицинской статистики.

Результаты

Группы пациенток были сопоставимы по возрасту (средний возраст в группе, принимавшей Лавомакс, составил 30,67±5,94 года, в контрольной – 31,27±5,54 года), длительности заболевания от 2 месяцев до 2,5 лет в обеих группах, акушерскому анамнезу, который у пациенток обеих групп был отягощен невынашиванием беременности (36,6% в основной группе и 53,3% в контрольной); бесплодием различного генеза (на этапе подготовки супружеской пары к ВРТ: 26,6% и 10% соответственно), а также по количеству здоровых женщин, проходящих обследование с целью подготовки к желанной беременности – 36,6% в обеих группах.

В результате проведенного исследования выявлено, что группы пациенток сопоставимы по этиологии заболевания: хламидийная инфекция в виде моноинфекции выявлена у 3 (10%) пациенток основной группы и у 2 (6,6%) пациенток контрольной группы, по одной пациентке в каждой группе имели положительные пробы ПЦР на *Chlamydia trachomatis* в сочетании с ВПГ, ЦМВ. Микст-инфекция (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* в сочетании с разнообразной флорой: *E.coli*, *Staph. epidermidis*, *Strept. saprophyticus*, *Corynebacterium xerosis*, *Enterococcus faecalis*, *Staph. haemolyticus*, *Candida albicans*) определялась у 6 (20%) пациенток основной группы и 9 (30%) контрольной группы. Сочетание *Chlamydia trachomatis* и урогенитальных микоплазм (в частности *Ureaplasma urealyticum*) выявлено у 3 (10%) женщин основной группы и 2 (6,6%) пациенток контрольной группы. Самыми распространенными в обеих группах были урогенитальные микоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*) в диагностически значимом титре – по 19 (63,3%) пациенток в каждой группе. У 11 (36,6%) пациенток исследуемой группы и 5 (16,6%) женщин контрольной группы *Ureaplasma urealyticum* выявлена в сочетании с *E.coli*, *Staph. epidermidis*, *Strept. saprophyticus*, *Corynebacterium xerosis*, *Enterococcus faecalis*, *Staph. haemolyticus*, *Candida albicans*. При бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала

в исследуемой группе самой распространенной флорой были *Staph. epidermidis* – 13 (43,3%) пациенток; *Lactobacterium* – 6 (20%) женщин; у 4 (13,3%) определялись *Corynebacterium xerosis*. *Klebsiella pneumoniae* в высоком диагностическом титре выявлена у 2 (6,7%) пациенток исследуемой группы. В контрольной группе также самой распространенной флорой был *Staph. epidermidis* – выделен у 11 пациенток (36,6%). Однако у большей части пациенток контрольной группы – 7 (23,3%) женщин выявлена *E.coli*, против 4 (13,3%) женщин основной группы. У 6 (20%) женщин контрольной группы выделен *Enterococcus faecalis*, а в исследуемой группе у 2 (6,7%) пациенток. Таким образом, микробный пейзаж отделяемого женских половых путей пациенток обеих групп представлен разнообразной флорой: значимой в отношении акушерской патологии *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*; условно-патогенной флорой – *Staph. epidermidis*, *Strept. saprophyticus*, *Corynebacterium xerosis*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, *E.coli*, *Staph. haemolyticus*.

В нашем исследовании у женщин основной группы не было выявлено антител класса IgA к *C.trachomatis*, однако, у 2 (6,7%) пациенток контрольной группы определены IgA к *C.trachomatis*. Антитела класса IgG к *C.trachomatis* определялись в низком титре у 10 (33,3%) пациенток основной и 12 (40%) женщин контрольной группы. В контрольной группе удельный вес выделения ДНК *C.trachomatis* также был выше: ПЦР положительными были 14 (46,6%) женщин, тогда как в основной группе положительный результат получен у 13(43,3%) пациенток.

Клиническую эффективность лечения препаратом Лавомакс оценивали по данным осмотра, динамике симптомов заболевания, лабораторным тестам (элиминация возбудителя).

В обеих группах после окончания терапии у всех женщин отмечены улучшение общего состояния, исчезновение зуда, жжения, дискомфорта в области наружных гениталий и влагалища, значительное уменьшение вагинальной секреции.

Все пациентки отметили отсутствие побочных явлений проведенного курса терапии. Аллергические реакции и нежелательные явления на препарат не наблюдались.

После проведения терапевтического лечения в группе женщин, принимавших препарат Лавомакс в комплексе со стандартной терапией и в группе пациенток, не принимавших Лавомакс, не определялись ДНК *C.trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, ВПГ, ЦМВ.

У пациенток, принимавших Лавомакс, наблюдалась нормализация биоценоза влагалища за счет заселения *Lactobacterium*, помимо этого сохранялись в высоком титре *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium xerosis* и *E.coli* вследствие резистентности данных микроорганизмов к доксициклину. На фоне проведенной комплексной терапии с препаратом Лавомакс у пациенток I-й группы ни в одном случае не было обострения герпес-вирусной инфекции как во время лечения, так и

в течение всего периода наблюдения – 220 дней.

Во II-й группе, у одной пациентки (3,3%) после проведенного курса стандартной терапии при бактериологическом посеве продолжали выделяться урогенитальные микоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*) в низком титре (103). У пациенток этой группы после терапии доксициклином также высевались в диагностически значимом титре *E.coli* у 5 женщин (16,7%), *Enterococcus faecalis* у 3 (10%) при отсутствии субъективных жалоб. Менее выражена динамика в нормализации биоценоза влагалища: *Lactobacterium* до лечения в контрольной группе 4 пациентки (13,3%), после – 5 (16,7%). Результаты бактериологических исследований у пациенток обеих групп представлены в таблице 1.

Таким образом, после проведенной комплексной терапии в исследуемой группе женщин с применением препарата Лавомакс произошла элиминация патогенов: *S.trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, ВПГ, ЦМВ, при этом значительно нормализовался биоценоз влагалища.

Следует отметить, что, несмотря на наличие условно-патогенной флоры во влагалище, субъективных жалоб пациенты не предъявляли ни в одном случае.

Выделение в высоком титре (более 106) *E.coli*, *Enterococcus faecalis* у пациенток, находящихся на этапе подготовки к проведению ВРТ, потребовало проведения повторного курса терапии. С учетом определения чувствительности микроорганизмов, пациенткам обеих групп проведен курс амоксицикла 625 мг 3 раза в день в течение 7 дней, с приемом флуконазола 150 мг однократно на 7-й день. Клиническое выздоровление наблюдалось во всех группах.

Будучи поликлональным стимулятором, Лавомакс включает быстродействующее звено естественного иммунитета – систему интерферонов и первичный иммунный ответ, активизирует клеточные иммунные механизмы, которые в совокупности препятствуют размножению вирусов и других внутриклеточных агентов (в частности: *S.trachomatis*) в инфицированных клетках. Синтез интерферонов при введении Лавомакса (пик продукции интерферонов) в крови определяется через 20-24 часа. Отличительная особенность Лавомакса, как индуктора интерферона – способность вызывать длительную циркуляцию в крови терапевтических доз IFN, которые предотвращают инфицирование незараженных клеток.

Для оценки эффективности действия препарата Лавомакс исследовался сывороточный уровень IFN- α и IFN- γ до и после лечения (табл. 2).

Не выявлено достоверных различий в концентрациях интерферонов у женщин обеих групп до и после проведенной терапии. Тем не менее, наблюдается увеличение уровней интерферонов после терапевтического воздействия: IFN- α в 1,37 и 1,1; IFN- γ в 1,09 и 1,1 раза у пациенток основной и контрольной групп соответственно.

У пациенток основной группы (комплексная терапия с применением Лавомакса) отмечено увеличение синтеза интерферонов на фоне приема тилорона. Таким образом, повышенная терапевтическая концентрация интерферонов способствовала не только элиминации возбудителей сексуально-трансмиссивных инфекций, но и сопровождалось нормализацией биоценоза влагалища у 10 пациенток (33,3%).

У 2 (6,6%) пациенток контрольной группы при исходно более высоких средних значениях интерферонов, определялись значительно повышенные уровни IFN (IFN- α – 51,1 пг/мл и 43,75 пг/мл; IFN- γ – 8 пг/мл и 12,5 пг/мл), у обеих пациенток выделялись *S.trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *E.coli*, что свидетельствует о спонтанной интерфероновой реакции лейкоцитов. В результате проведения стандартной терапии произошла элиминация *S.trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, тогда как сохранялся патологический тип биоценоза влагалища (*E.coli*) и высокие концентрации интерферонов IFN- α – 44,5 пг/мл и 18,3 пг/мл; IFN- γ – 6,9 пг/мл и 13,4 пг/мл, с учетом патогенетической терапии эти пациентки требовали обязательного включения в курс терапии иммунокорректирующих препаратов с целью нормализации интерферонового статуса.

Интерфероны осуществляют долговременную защиту репродуктивного тракта против инфекции, вызванной *Ch. trachomatis* в отсутствие антител. Кроме того, CD8+ и CD16+ субпопуляции лимфоцитов (а именно NK-клетки ответственны за раннее производство IFN- γ) посредством продукции этого цитокина повышают фагоцитарную функцию моноцитов и макрофагов. Таким образом, повышение сывороточных концентраций интерферонов свидетельствует об активации Th1 клеточного иммунного ответа, направленного на борьбу с возбудителями сексуально-трансмиссивных инфекций.

Выводы

При исследовании терапевтического применения препарата Лавомакс получены убедительные доказательства клинической эффективности и переносимости данного препарата, что позволяет рекомендовать его в клинической практике в комплексном лечении сексуально-трансмиссивных инфекций.

Отсутствие жалоб и побочных эффектов, связанных с приемом Лавомакса, свидетельствует о хорошей переносимости предложенной схемы лечения.

При комплексном лечении с препаратом Лавомакс у больных отмечено сокращение суммарной частоты патологических типов биоценоза влагалища. ■

Таблица 1. Сравнительные результаты бактериологических исследований у пациенток, получавших различное лечение

Возбудитель	I-я группа женщины, принимавшие Лавомакс, n=30		II-я группа женщины, не принимавшие Лавомакс, n=30	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (6,7%)	0	0	0
<i>E. coli</i>	4 (13,3%)	3 (10%)	7 (23,3%)	5 (16,7%)
<i>Ent. faecalis</i>	2 (6,7%)	4 (13,3%)	6 (20%)	3 (10%)
<i>St. epiderm.</i>	13 (43,3%)	5 (16,7%)	11 (36,7%)	3 (10%)
<i>St. haemolyticus</i>	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0	0
<i>Strept. agalact.</i>	1 (3,3%)	0	0	1 (3,3%)
<i>Strept. saprophyticus</i>	1 (3,3%)	0	1 (3,3%)	0
<i>Corynebacterium</i>	4 (13,3%)	6 (20%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
<i>Lactobacterium</i>	6 (20%)	10 (33,3%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)

Таблица 2. Уровни интерферонов в сыворотке обследованных женщин

Показатели пг/мл	I-я группа женщины, принимавшие Лавомакс, n=30		II-я группа женщины, не принимавшие Лавомакс, n=30	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	IFN-α, пг/мл	5,46±3,83	7,51±4,56	9,86±11,23
IFN-γ, пг/мл	8,28±2,79	9,07±3,7	9,12±2,98	10,49±3,99

Литература:

1. Бочарова Е. Н., Абдумаликов Р. А., Брагина Е. Е. и др. Докл. РАН. Сер.: Клеточ. биол. — 2003. — Т. 391, № 6. — С. 836—841.
2. Владимирович Н. Ю., Наговицына Е. Б., С тковска А. Л. Пробл. репрод. — 2001. — № 3. — С. 54—57.
3. Нарушение репродуктивной функции при урогенитальном хламидиозе и методы его лечения; И. П. Салов, В. И. Исаенко, О. Ф. Черн кина и соавт. Избранные вопросы урологии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Гиперактивный мочевой пузырь, вопросы инфравезикальной и эректильной дисфункции». Новосибирск, 2005, С. 83-86.
4. Серов В. Н. и соавт. Рациональна терапия влагалитишной инфекции. Гинекологи . 2005. № 7. С. 54-57.
5. Кира Е. Ф., Цвелев Ю. В., Кочеровец В. И., и соавт. Диагностика и лечение сексуально-трансмиссивных заболеваний. СПб., 2002. 48 с.
6. Николаева Н. В. Эффективность препаратов из группы макролидов и тетрациклинов при лечении больных с урогенитальной хламидийной инфекцией. Вестник дерматологии венерологии. 2003. №4. С. 40-42.
7. Bujan L., Hollander L., Coudert M. et al. AIDS. — 2007. — Vol. 21, N 14. — P. 1909—1914.
8. Romero R., Espinoza J., Mazor M. Fertil. and Steril. — 2004. — Vol. 82, N 4. — P. 788—792.
9. Дорощев С. Д., Камалов А. А., Ефремов Е. А. и соавт. Применение препарата Лавомакс® в комплексном лечении хронического урогенитального хламидиоза у мужчин. Эффективна фармакотерапи в урологии. 2006. №2. С. 36-38.
10. Климова Р. Р., Масалова О. В., Атаназде Ф. Н., Куш А. А. Журн. микробиол. — 1999. — № 5. — С. 99—103.
11. Серебренникова К. Г. Качество жизни. Медицина. — 2004. — № 3 (6). — С. 55—59.
12. Серов В. Н. и соавт. Рациональна терапия влагалитишной инфекции. Гинекологи . 2005. № 7. С. 54-57.
13. Якубович А. И., Мальшев В. В. Роль измененной реактивности организма в патогенезе и лечении урогенитальных инфекций. Иркутск, 2003. 200 с.
14. Borai N., Inoue M., Lefevre C. et al. J. Obstet. Gynecol. Res. — 1997. — Vol. 23, N 1. — P. 17—24.
15. Тихонова Л. И., Мелехина Л. Е. Вестн. дерматол. — 2006. — № 4. — С. 16—18.
16. Broder S., Sims C., Rothman C. Fertil. and Steril. — 2007. — Vol. 88, N 3. — P. 711—713.
17. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. — 3th Ed. — Cambridge, 2000.
18. Dejuq N., Jegou B. Microbiol. Mol. Biol. — 2001. — Vol. 65. — P. 208—231.
19. Kimberlin D. W. Clin. Microbiol. Rev. — 2004. — Vol. 17, N 1. — P. 1—13.
20. Kotronias D., Kapranos N. In vivo. — 1998. — Vol. 12. — P. 391—394.
21. Sauer M. V. Rep. Biomed. Online. — 2005. — Vol. 10. — P. 135—140.
22. Li D., Huang T., Zhang Z. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. — 1998. — Vol. 12, N 2. — P. 155—157.
23. WHO. Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Spermicervical Mucus Interaction. — 4th Ed. — Cambridge, 1999.
24. Мирошкин О. В., Редькин Ю. В. Иммуномоду торы в России: Справочник. Омск, 2004. С. 342.
25. Николаева Н. В. Эффективность препаратов из группы макролидов и тетрациклинов при лечении больных с урогенитальной хламидийной инфекцией. Вестник дерматологии венерологии. 2003. №4. С. 40-42.
26. Интерферонотерапи: перспективы клинического применения; Под ред. М. Г. Романцова. СПб., 1998. 32 с.
27. Wald A., Matson P., Ryncarz A., Corey L. Sex. Transm. Dis. — 1999. — Vol. 26. — P. 1—3.
28. Хайтов Р. М., Пинегин Б. В. Иммуномоду торы: механизм действия и клиническое применение. Иммунологи . 2003. № 4. С. 196-203.