

Раздел II

КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

УДК 618.177.39-076.5: 575.191

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПЕРВИЧНОГО БЕСПЛОДИЯ И ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ

И.Н.ФЕТИСОВА, Ж.А.ДЮЖЕВ, Т.Г.КОНЕВА, М.А.ЛИПИН*

Роль хромосомных аномалий (ХА) в генезе бесплодия и нарушения нормального хода эмбрионального развития зародыша в настоящее время не подвергается сомнению. Однако доля геномных и хромосомных мутаций, а также мутаций, возникших de novo или передающихся в семьях из поколения в поколение, при разных формах нарушения репродукции неоднозначна.

Цель исследования – изучение частоты и спектра хромосомных аномалий в семьях с нарушенной репродукцией в соответствии с наличием у супругов абсолютных или относительных факторов инфертильности.

Материал и методы. Цитогенетическое исследование проведено у 149 супругов с первичным бесплодием (St I), 124 супругов с привычной потерей беременности ранних сроков (ППБ), под которой понималось самопроизвольное прерывание двух и более беременностей в срок до 12 недель при отсутствии в анамнезе указаний на медицинские аборт, роды, внематочную беременность, и у 78 супругов с нормальной репродукцией, имеющих двух и более здоровых детей. Воспалительные заболевания половой сферы были исключены. Материалом для анализа служили хромосомные препараты, полученные из культур лимфоцитов периферической крови по стандартному методу и окрашенные с применением дифференциальных G- и C-методов окраски [1, 2]. Статистический анализ выполнен с использованием критерия Пирсона и критерия Фишера.

Таблица 1

Результаты цитогенетического обследования супружеских пар с первичным бесплодием, первичной привычной потерей беременности ранних сроков и с нормальной репродуктивной функцией

Кариотип	Здоровые пары (%)			Пары с привычной потерей беременности (%)			Пары с первичным бесплодием (%)			Пары с нарушением репродукции в целом		
	♀ N=46	♂ N=32	Σ N=78	♀ N=67	♂ N=58	Σ N=125	♀ N=68	♂ N=79	Σ N=147	♀ N=135	♂ N=137	Σ N=272
I. Без особенностей	84,78	78,13	82,05	74,63	79,31	76,80	77,94	64,56	70,75 ^{yy}	76,30	70,80	73,53
II. Геном. мутации: 47,XXY	0,00	0,00	0,00	1,49	0,00	0,80	0,00	6,33	3,40	0,74	3,65	2,21
46,XX[40]/47,XXX[4]	0,00	0,00	0,00	1,49	0,00	0,80	0,00	6,33	3,40	0,74	3,65	2,21
III. Транслокации: Робертсоновские	0,00	0,00	0,00	8,96 ^{yy}	1,72	5,60	0,00	0,00	0,68	4,44	1,46	2,94
реципрокные	0,00	0,00	0,00	2,99	1,72	2,40	0,00	1,27	0,68	1,48	0,73	1,10
IV. Малые аномалии	15,22	21,88	17,95	14,93	18,97	16,80	22,06	27,85	25,17	19,26	24,09	21,69

Примечание: у-коэффициент близкой к достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (у-р<0,10; уу-р<0,08).

Таблица 2

Спектр малых аномалий кариотипа

Ъ	Здоровые пары (%)			Пары с привычным невынашиванием (%)			Пары с первичным бесплодием (%)			Пары с нарушением репродукции в целом		
	♀ N=46	♂ N=32	Σ N=78	♀ N=67	♂ N=58	Σ N=125	♀ N=68	♂ N=79	Σ N=147	♀ N=135	♂ N=137	Σ N=272
9ph, 9phqh	0,00	0,00	0,00	4,48	5,17	4,80 ^y	4,41	5,06	4,76 ^y	5,19	5,11	5,15 ^x
9qh-	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,47	0,00	0,68	0,74	0,00	0,37
9qh+	2,17	6,25	3,85	0,00	0,00	0,00 ^{yy}	1,47	0,00 ^y	0,68	0,74	0,00 ^x	0,37 ^x
1qh+	0,00	0,00	0,00	1,49	0,00	0,80	0,00	1,27	0,68	0,74	0,73	0,74
1phqh	0,00	0,00	0,00	0,00	1,72	0,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,73	0,37
16qh-	0,00	0,00	0,00	1,49	0,00	0,80	0,00	0,00	0,00	0,74	0,00	0,37
Dcenh+	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,53	1,36	0,00	1,46	0,74
Dps-	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dps+	2,17	6,25	3,85	1,49	3,45	2,40	2,94	1,27	2,04	2,22	2,19	2,21
Gps-	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,47	0,00	0,68	0,74	0,00	0,37
Gps+	2,17	0,00	1,28	4,48	3,45	4,00	7,35	7,59	7,48 ^y	5,93	5,84	5,88
Gph	4,35	0,00	2,56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 ^y	0,00	0,00 ^x
17ps	0,00	0,00	0,00	4,48	0,00	2,40	0,00	2,53	1,36	2,22	1,46	1,84
17ph+	0,00	0,00	0,00	0,00	1,72	0,80	1,47	0,00	0,68	0,74	0,73	0,74
Yqh-	0,00	0,00	0,00	5,17	0,00	2,40	0,00	6,33	3,40	0,74	5,84	1,84
Yqh+	3,13	0,00	1,56	1,49	0,00	0,80	3,80	0,00	0,00	2,92	0,00	0,37

Примечание: х-коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (х-р<0,05); у-коэффициент близкой к достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (у-р<0,10; уу-р<0,08)

Воспалительные заболевания половой сферы были исключены. Материалом для анализа служили хромосомные препараты, полученные из культур лимфоцитов периферической крови по стандартному методу и окрашенные с применением дифференциальных G- и C-методов окраски [1, 2]. Статистический анализ выполнен с использованием критерия Пирсона и критерия Фишера.

Результаты. В группе здоровых супружеских пар все обследованные имели нормальный кариотип (табл.1). Среди лиц с первичным бесплодием численные и структурные аномалии хромосом диагностированы только у мужчин. У пяти пациентов (6,33%) определялась полная форма синдрома Клайнфельтера (47,XXY), один мужчина (1,27%) являлся носителем сбалансированной Робертсоновской транслокации хромосом 13 и 14 пары (45,XY,der(13;14)(q10;q10)). У всех шести пациентов с численными и структурными аномалиями кариотипа была диагностирована азооспермия. У женщин, обследованных по поводу первичного бесплодия, грубых аномалий кариотипа выявлено не было. Отсутствие больных с синдромом Шерешевского – Тернера среди бесплодных пациенток объясняется критериями формирования настоящей выборки: у всех женщин сохранена менструальная функция несмотря на наличие разнообразных форм ее нарушения (аменорея, поли-, гиперменорея и др.).

Результаты настоящего исследования согласуются с данными других авторов, использовавших сходные критерии отбора пациентов [3, 4]. В группе супружеских пар с ППБ одна пациентка (0,74%) имела мозаичный вариант синдрома поли-Х

* Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, 153731, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; тел/факс (0932) 33-62-56

(46,XX[40]/47,XXY[4]). У больной определялось нарушение менструальной функции (НМФ) по типу недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) и перемежающейся ановуляции; соматические аномалии отсутствовали. Хромосомные aberrации у супругов с привычной потерей беременности встречались чаще с высокой степенью достоверности по сравнению с бесплодными пациентами (5,6% и 0,68% соответственно, $p=0,017$). Причем в шести случаях носительницей сбалансированной транслокации являлась женщина (8,96%) и только в одном (1,72%) – мужчина. В то время как при спорадическом самопроизвольном аборте хромосомный дисбаланс плода является следствием мутаций, возникших de novo, и частота встречаемости ХА в этих семьях соответствует общепопуляционной (0,20%), при привычном невынашивании беременности возрастает удельный вес таких аномалий кариотипа эмбриона, которые обусловлены наличием структурных перестроек хромосом у родителей, т.е. генетически детерминированы. По данным литературы, частота носителей структурных хромосомных перестроек в семьях с ППБ колеблется от 7% до 14,3%, что превышает общепопуляционный показатель и согласуется с результатами настоящего исследования [4, 5].

Спектр выявленных ХА был представлен реципрокными и робертсоновскими транслокациями. В пяти случаях (5,97%) определялись реципрокные транслокации с участием хромосом 1, 2, 4, 7, 10, 11, 12, 15, 18 пары, причем в одном случае наблюдалась структурная аномалия с вовлечением в перестройку хромосом 2, 4, 10 и 15 пар; в двух случаях (2,99%) была выявлена робертсоновская транслокация хромосом 13 и 14 пары.

Из 6 носительниц транслокаций у 5 отсутствовали отклонения гинекологического статуса, менструальной функции. У одной пациентки было диагностировано НМФ по типу НЛФ (кариотип 46,XX,t(18;10)(p11;p12)).

При (46,XY,t(2;15)(q37;q15), t(4;10)(q14;q36)) кариотипе определялась астенозооспермия.

Из 272 пациентов, обследованных по поводу нарушения репродуктивной функции (St I + ППБ), носителями численных и структурных аномалий кариотипа являлись 14 пациентов (5,15%). Причем, геномные мутации преобладали у больных с бесплодием по сравнению с пациентами с привычной потерей беременности. У афертильных мужчин численные аномалии представлены полной формой синдрома Клайнфельтера, сопровождались азооспермией и, соответственно, обуславливали мужской фактор бесплодного брака (абсолютное мужское бесплодие). Среди лиц с привычным выкидышем лишь в единственном случае у женщины определялась мозаичная форма синдрома поли-X, при которой у пациентки, несмотря на нарушение менструальной функции, присутствовали овуляторные циклы, сохранен шанс зачатия.

В контингенте лиц с нарушенной репродукцией (St I + ППБ) из 272 обследованных структурные хромосомные аномалии были выявлены у восьми человек (2,94%), из которых только один пациент относился к группе бесплодия. Из восьми диагностированных транслокаций три пришлось на долю транслокации типа «центрического соединения» хромосом 13 и 14 пары. Результаты исследования согласуются с [5, 6], которые относят робертсоновскую транслокацию der(13;14) (q10;q10) к наиболее частым находкам у лиц с нарушенной репродукцией. Часто носительство сбалансированных транслокаций не имеет фенотипического эффекта. Бессимптомное носительство ХА имелось у 5 пациентов из 8; в 1-м случае определялась азооспермия, в 1-м – астенозооспермия и в 1-м у пациентки с ППБ была НЛФ цикла.

Вопрос о роли вариантов полиморфизма хромосом или, так называемых микроаномалий кариотипа, в генезе нарушения репродукции до настоящего времени остается открытым, несмотря на проведенные многочисленные исследования в этой области [5-10]. Согласно результатам нашего исследования среди супружеских пар с нарушенной и нормальной репродукцией (St I + ППБ) нет статистически значимых отличий в частотах встречаемости малых аномалий кариотипа, хотя и отмечается некоторое превалирование показателя в семьях с НРФ (21,69 и 17,95% соответственно, $p>0,05$). У супругов с нарушенной репродукцией достоверно чаще по сравнению со здоровой выборкой встречались лишь один полиморфный вариант, а именно – инверсия гетерохроматина хромосомы 9 (табл.2). При отсутствии 9ph в контроле, среди лиц с нарушенной фертильностью 14 из 272 обследованных являлись носителями данного варианта. Среди семи пациентов с St I и ППБ – носительниц 9ph у трех больных наблюдалось НМФ по типу НЛФ и гиперандрогения, у одной была диагности-

рована двурогая матка, у одной пациентки – наружный генитальный эндометриоз II степени; в 4-х случаях определялись антифосфолипидные антитела. У мужчин-носителей 9ph в пяти из семи случаев патологии спермограммы выявлено не было, в одном случае определялась астенозооспермия, в одном – азооспермия. По данным Т.В. Кузнецовой (2000) степень негативного влияния 9ph на репродукцию и эмбриогенез сопоставима с влиянием робертсоновских и реципрокных транслокаций [7]. Результаты нашего исследования позволяют отнестись к варианту 9ph к факторам риска развития патологии репродукции в супружеской паре вне зависимости от пола носителя данного варианта.

Особого внимания заслуживает факт встречаемости варианта 9qh+ у супругов с нормальной и нарушенной репродукцией. В литературе приводятся данные об увеличении размеров гетерохроматинового блока хромосомы 9 и частоты гетероморфизма гомологов по размеру этого участка у мужчин с патологией сперматогенеза. Увеличение размеров С-блока хромосомы 9 было зарегистрировано у двух мужчин здоровой выборки при отсутствии у мужчин из супружеских пар с первичным бесплодием и привычной потерей беременности (6,25 и 0,00 % соответственно, $p=0,025$). У женщин контрольной группы частота встречаемости варианта 9qh+ также превалировала по сравнению с пациентками с St I и ППБ, хотя и не достигала статистической значимости (табл.2). Наши данные согласуются с результатами работ, не подтвердивших негативной роли вариационности С-гетерохроматинового блока хромосомы 9 в процессах репродукции [5]. Тот же вывод можно сделать по вариационности гетерохроматиновых районов 1, 16 и 17 хромосом, по которым нет отличий в семьях с нормальной и нарушенной репродукцией.

Экстремальные варианты коротких плеч акроцентрических хромосом представляют интерес, т.к. эта область является местом локализации ядрышкообразующих районов, несущих кластеры генов рРНК [8]. Отмечено доминирование варианта Grp+ в семьях с нарушенной репродуктивной функцией по сравнению с контролем; причем в семьях с первичным бесплодием разница в частотах встречаемости достигала статистической значимости.

Изучение полиморфизма хромосомы У в здоровых семьях и семьях с НРФ показало отсутствие статистически значимой разницы в частотах встречаемости вариантов Yqh- и Yqh+ у мужчин обеих групп, хотя у лиц с нарушенной фертильностью отмечалась накопление экстремальных вариантов. Обращает внимание факт наличия варианта Yqh- только у лиц с нарушенной репродукцией (n=8) при отсутствии такового в контроле. Анализ гено-фенотипических корреляций показал, что у 6 носителей Yqh- диагностирована астенозооспермия, и только у двух обследованных не определяется отклонений в спермограмме. Из 4 носителей варианта Yqh+ у 3 была выявлена астенозооспермия и у 1 – олигоастенозооспермия. В 10 из 12 случаев наличие экстремальных вариантов хромосомы У сочеталось с патологией сперматогенеза. Данные литературы относительно причастности полиморфизма хромосомы У к нарушению мужской фертильности противоречивы. При мужском бесплодии отмечают Y-хромосомы экстремального размера, обуславливающие возникновение патозооспермии, спонтанных аборт у жен [9]. Исследование [10] показало, что варианты У хромосомы не оказывают влияния на среднюю концентрацию сперматозоидов и плодовитость мужчин [10]. На основании этого нельзя сделать однозначный вывод о роли изменения размеров гетерохроматинового блока хромосомы У при нарушении репродуктивной функции у мужчин. Феномен повышенной частоты хромосомных вариантов у афертильных мужчин требует дальнейшего изучения.

Литература

- 1.Захаров А.Ф., Побединский Н.М. // Вест.АМН. СССР.– 1982.– №6.– С.18–24.
- 2.Arrighi F.E., Hsu T.C.// Cytogen.–1977.– №2.– P.81–86.
- 3.Курило Л.Ф. и др.// Вест. РАМН.– 2000.– №5.– С.32.
- 4.Савельева А.П. Структура хромосомной патологии среди пациентов с мужским бесплодием и патозооспермией: Автореф. дис...канд. мед. наук.– М., 2001.– 31 с.
- 5.Назаренко С.А. Изменчивость хромосом и развитие человека.– Томск: Томский университет, 1993.–200 с.
- 6.Hansteen I.–L.// Hum.Genet.– 1982.– Vol.21.– P.309–314.
- 7.Кузнецова Т.В. Комплексный подход к цитогенетике эмбрионального развития человека: Дис...д.м. н.– СПб.,2000.–354 с.

8. Цветкова Т.Г. и др. // Мед. генетика. – 2005. – №6. – С.286
9. Nielsen J. // Clin. Genet. – 1978. – Vol.13. – P.415–416.
10. Калантари П. и др. // Генетика. – 2003. – Т.39, №3. – С.423.

УДК 618.2-084

ОЖИРЕНИЕ КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ТЕЧЕНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

М.А. ПРИВАЛОВА*

Ожирение – одна из распространенных форм нарушения жирового обмена. В России (по данным Института питания РАМН) ожирение наблюдается у 25-30% трудоспособного населения, что ставит это заболевание в ряд серьезных проблем [1–4]. Распространено ожирение и среди беременных, число которых достигает 12,3-38% [9]. Ожирение плохо влияет на здоровье беременной и плода, давая осложнения в 32,1-83% случаев [8]. Среди американских женщин частота встречаемости ожирения возросла с 25,1% в 1991 г. до 35,2% в 2001 г.

Реализация функциональной активности половых стероидных гормонов при эндокринных нарушениях репродуктивной системы, ассоциированных с ожирением, зависят от особенностей депонирования жировых отложений. Наиболее неблагоприятным является абдоминальный (висцеральный, андронидный) тип ожирения, сочетающийся с комплексом гормональных и метаболических факторов риска [2, 3, 6]. Неоспорима связь в изменении гормонального профиля репродуктивной системы и особенностями распределения жировых отложений, в частности, при наличии [6] генетической предрасположенности к абдоминальному ожирению и инсулинорезистентности. Формирование ожирения у 67% женщин происходит в молодом возрасте. Клинико-генеалогический анализ в семьях тучных женщин в 64% случаев подтвердил наследственный характер ожирения с предрасположенностью по материнской линии [10]. Обращает внимание рост осложнений течения беременности и родов у тучных женщин, чьи родственники по линии матери имели ожирение, сахарный диабет и артериальную гипертензию [9]. Ввиду ассоциации ожирения с пр. соматическими заболеваниями риск осложнений беременности, родов и внутриутробного состояния плода у беременных возрастает в 2,5 раза [8].

Самыми распространенными осложнениями гестационного периода у женщин с ожирением являются гестозы [8]. Ранний гестоз встречается у 16,2-18% беременных женщин с ожирением. Поздний гестоз, сопровождающий беременность у 37,8-82% женщин с ожирением, часто развивается до 30 нед. беременности, в основном в виде отечной-гипертензивной формы (26-48%) с упорным длительным течением (37-54%). Для позднего гестоза вкпе с ожирением характерны стертость течения и увеличение малосимптомных форм заболевания, что затрудняет его выявление на ранних стадиях [8]. Гестоз второй половины беременности, сопряженный с ожирением, является причиной осложнений родового акта. В 10-35% случаев родов у лиц с ожирением и аномалиями родовой деятельности, 56,8% протекают на фоне позднего гестоза. Изучается целый ряд биологических факторов, продуцируемых адипоцитами: лептин, резистин, протеин, стимулирующий ацетилирование, интерлейкин-6, ингибитор активатора плаз-миногена-1, ангиотензиноген, агути-белок, фактор некроза опухоли- α , адипонектин [2, 3]. Рост уровня лептина и спад уровня адипонектина в крови может служить пусковым механизмом для развития поздних гестозов. В качестве прогностических маркеров формирования гестоза второй половины беременности предлагается определение уровня лептина и адипонектина в плазме крови беременных с ожирением.

Прибавка массы тела на фоне ожирения является менее выраженной, чем у беременных с нормальной массой тела и составляет от 5 до 7 кг [7]. Высказывается и противоположное мнение о чрезмерном приросте массы: приводятся данные о прибавке массы тела >15 кг у 15-19% беременных с ожирением. Целесообразно определение адекватной весовой прибавки у беременных с ожирением в зависимости от степени ожирения и от выраженности и характера распределения жировой ткани.

Течение беременности на фоне ожирения сопровождается симптомами угрожающего прерывания в 1-й половине в 8-23,2% случаев, во 2-й половине беременности – в 3,7-12,8%. Эти показатели в ~2 раза превышают аналогичные среди женщин с нормальной массой тела. При ожирении идет спад активности нейро-гормональной регуляции родовой деятельности, что влечет несвоевременное формирование родовой доминанты. Беременность на фоне ожирения часто перенашивается (13,9-31,6%), основная причина сопряжена с изменениями гормонального фона, в частности, гормон-продуцирующей функции плаценты, и выражена ростом уровня прогестерона и спадом уровня эстрогенов перед родами. При изучении родового акта установлено формирование аномалий родовой деятельности у 10,2-35% лиц с ожирением, что объясняется снижением сократительной способности маточной мускулатуры из-за гормонального дисбаланса. В 20-46,8% случаев бывает преждевременный разрыв плодных оболочек, что выше, чем при нормальной массе в 1,5-2 раза. Этому способствуют морфологические изменения, амнионит, возникающие из-за метаболических расстройств и сдвигов гормональной регуляции в системе «мать – плацента – плод» при ожирении.

Кровотечение, являясь неблагоприятным осложнением родов и послеродового периода, развивается у лиц с ожирением даже при проведении профилактических мероприятий в 1,7 раза чаще [4], а кровопотеря в родах при ожирении в 1,5 раза выше, чем без ожирения. Кровотечения развивались на фоне подострой формы синдрома ДВС и дисфункции тромбоцитов со снижением процессов образования тромбоцитарно-фибринового сгустка.

Частота рождения детей массой >4000 г за последние годы возросла до 11,6-38,2%. Этиология и патогенез фетальной макросомии пока не изучены. Отмечается роль избыточного питания у лиц с ожирением в формировании накопления жировых масс в подкожном слое плода в антенатальном периоде развития и при рождении крупных детей. Нарастает тенденция к росту массы плода при нарушении обмена углеводов, липидов и марганца на фоне ожирения. Интересны и данные исследований формирования пороков развития внутриутробного плода, связанных с дефектами невральнй и пищеварительной трубок. Течение беременности при ожирении в сочетании с курением сопровождается частым формированием таких пороков. Учитывая преобладающее сочетание осложнений периода гестации, родов и рождение крупных детей у лиц с ожирением, родовой травматизм достигает 29,1-32,2%, а частота оперативного родоразрешения – 10-28%. При ожирении осложнения после родов выявляются в 2,6 раза чаще, чем при нормальной массе тела. Проявлениями патологического послеродового периода в 12,4-41% случаев является субинволюция матки, в 5,3-8,7% – гипо- и алактация, качественное нарушение состава грудного молока и присоединение гнойно-септической инфекции у 2,3-5,8% родильниц [4].

Ожирение у беременных является преморбидным состоянием, обуславливающим осложнения периода гестации, родов и послеродового периода с отрицательным влиянием на плод и новорожденного. Актуальность выявления ассоциативных этиопатогенетических механизмов взаимодействия ожирения и осложнений течения беременности и родов очевидна. Неоспоримо формирование прогностических критериев гестационных осложнений с разработкой профилактических мер. Не исследовалось течение беременности, родов и послеродового периода в зависимости от вида распределения жировой ткани. Особенности течения гестации на фоне абдоминального (висцерального, андронидного) типа ожирения и сопряженных с ним метаболических нарушений нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература

1. Бутрова С.А. Лечение ожирения. – М., 2000. – 21 с.
2. Гинзбург М.М. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. – М.: Медпрактика, 2002. – 128 с.
3. Дэниел Г. Бессесен. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика, лечение. – М.: БИНОМ, 2004. – 240 с.
4. Луценко Н.С. Беременность и роды у женщин с ожирением. – К.: Здоровья, 1986. – 112 с.
5. Миняйлова Н.Н. // Педиатрия. – 2001. – №2. – С. 83–87.
6. Мкртумян А.М. // Пробл. репрод. – 2005. – № 5. – С. 55.
7. Николаева Е.И. // Акуш. и гинек. – 1990. – № 7. – С. 24–28.
8. Омаров С.-М.А. // Акуш. и гинек. – 1990. – № 12. – С. 19.
9. Hendler I. et al. // Am. J. Obstet, Gynecol. – 2005 Sep. – Vol. 193, № 3. – P. 979–983.

* Тверь, ТГМА