

А.Є. Дубчак, О.В. Мілевський, О.І. Довгань, Н.М. Обейд,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Вплив Гепаргіну на реалізацію репродуктивної функції в жінок із хронічними запальними захворюваннями внутрішніх статевих органів



А.Є. Дубчак

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) є однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології у зв'язку зі значною їх поширеністю, а також серйозністю віддалених наслідків. ЗЗОМТ знижують якість життя та становлять загрозу для успішної реалізації жінкою своєї репродуктивної функції [1-3].

ЗЗОМТ у жінок посідають перше місце (50-70%) у структурі гінекологічної патології [1-3]. За даними Національного центру контролю захворюваності в США, щороку реєструється близько 1 млн випадків ЗЗОМТ, тобто кожна десята жінка протягом репродуктивного періоду має запалення органів малого таза, причому в кожній четвертій з них виникають ускладнення [1-4]. Статистика ВОЗ переконливо свідчить, що у структурі звернень до гінеколога не менше 55-70% складають жінки з ЗЗОМТ.

ЗЗОМТ негативно впливають на репродуктивну функцію жінок, зумовлюючи безпліддя (40%), синдром хронічного тазового болю (2,4%), ектопічну вагітність (3%), невиношування вагітності, що створює значні медичні, соціальні й економічні проблеми в усьому світі [2, 5, 6].

Ранній початок статевого життя, велика кількість статевих партнерів, нехтування принципами безпечного сексу, алкоголь, куріння, наркоманія, авітаміноз, нестача харчування, несприятливі екологічні фактори, важкі умови життя й інше є основними факторами ризику, що призводять до поширеності ЗЗОМТ [7].

Інфекція чинить істотний вплив на організм жінки. Мікробний фактор, який визначає формування вогнища запалення та виникнення початкових проявів захворювання, є пусковим механізмом у розвитку ЗЗОМТ [5-6, 8]. Морфологічні та функціональні зміни в органах репродуктивної системи під час запалення зумовлюють патологічну аферентацію у відділі центральної нервової системи, які регулюють гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему, призводять до змін імунної системи на місцевому та системному рівні. Урогенітальні інфекції викликають патологічні зміни у структурі клітин, функціонуванні тканин. Як наслідок,

відбуваються анатомічні зміни в маткових трубах та ендометрії, від стану якого залежить успіх імплантації ембріона [2-4].

Серед запальних захворювань статевих органів важливе місце посідає хронічний ендометрит (ХЕ) [8, 9], максимальна частота якого спостерігається у жінок репродуктивного віку 26-35 років.

Хронічний запальний процес у ендометрії є однією з основних причин порушення менструальної функції, невиношування вагітності, безпліддя, невдалих спроб екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), гіперпластичних процесів ендометрія та сексуальної дисфункції [1, 2]. ХЕ – це клініко-морфологічний синдром, за якого в результаті персистуючого пошкодження ендометрія інфекційним агентом виникають множинні вторинні морфофункціональні зміни, що порушують циклічну трансформацію та рецепцію слизової оболонки порожнини матки.

Тривала і часто малосимптомна персистенція інфекційних агентів у слизовій матки призводить до виражених змін у її структурі, порушення проліферації та циклічної трансформації тканини, перешкоджає нормальній імплантації та плацентації, формуючи неадекватну патологічну відповідь на настання вагітності [9, 14, 16, 20].

Досить лише 1 епізоду ЗЗОМТ, щоб у 13% жінок виникли труднощі з заплідненням і безпліддя [8, 10, 11].

Тривале персистування збудників в організмі жінки, етіологічна роль асоціації мікроорганізмів із різним ступенем чутливості до антибактеріальних препаратів, локальні порушення мікроциркуляції та виражені патофізіологічні та патогістологічні зміни ендометрія, маткових труб і яєчників призводять до того, що антибактеріальна терапія хоча і забезпечує в більшості випадків елімінацію збудника та клінічне одужання, однак не зумовлює повного відновлення функціональної повноцінності уражених органів [5, 11, 12].

Однією з патологічних ланок ЗЗОМТ є ХЕ – запальний процес у внутрішньому шарі матки (ендометрії). Частота ХЕ перевищує розповсюдженість інших захворювань

матки більш ніж у 2 рази [3, 13], що складає в популяції від 2,6% до 51% [2, 12]. Частота ХЕ в жінок із сальпінгітом становить понад 70-90% [14, 15].

Реалізація хронічного запального процесу ендометрія здійснюється на клітинному рівні у вигляді розладів метаболізму, порушення складного ланцюга імункомпетентних систем і розвитку аутоімунних процесів, погіршення мікроциркуляції, дисбалансу про- і антиоксидантної систем, наростаючої гіпоксії [2, 14, 15].

ХЕ призводить не тільки до виражених структурних і функціональних змін у тканині ендометрія [16], але й викликає порушення процесів проліферації та секреторної трансформації, може створювати умови для формування проліферативних процесів, а в подальшому їх атипологічної трансформації [2, 15, 16]. Для різних гістологічних варіантів патології ендометрія характерне абсолютне або відносне переважання експресії маркерів проліферації над апоптозом, підвищення експресії маркерів неоангіогенезу, зміни рецепторного статусу [17-19].

Стан ендометрія має вирішальне значення для успішного настання вагітності, оскільки саме адекватний морфофункціональний його стан є одним з основних чинників, що забезпечує успішну імплантацію заплідненої яйцеклітини і розвиток ембріона.

Тому лікування хронічних ЗЗОМТ (ХЗЗОМТ) являє собою досить складне та важливе завдання, особливо в пацієнток із нереалізованою репродуктивною функцією.

Прегравідарна підготовка жінок із ХЗЗОМТ полягає в застосуванні комплексного етіопатогенетичного лікування [22-24] з включенням антибіотиків широкого спектру дії (або з урахуванням чутливості при виявленні інфекційного агента), антибіотиків, противірусних препаратів, місцевих комбінованих препаратів. Також застосовується гормональна терапія (КОК) із подальшим призначенням препаратів прогестерону у другій фазі циклу на етапі планування вагітності. Необхідно також відновлювати морфофункціональний потенціал судин матки та придатків, ендометрія шляхом усунення результатів вторинних ускладнень тканин – корекцію фіброзуючих і склеротичних процесів, наслідків ішемії, відновлення гемодинаміки та активності рецепторного апарату ендометрія. Терапія повинна бути спрямована на посилення тканинного обміну, активацію енергетичних процесів у клітинах, усунення наслідків гіпоксії тканини, у тому числі пригнічення анаеробного гліколізу [18, 20-24].

Протягом останніх років дані літератури вказують на сильну кореляцію між ентєральним білковим харчуванням і його відтворенням. Крім того, виступаючи як основні поживні речовини в раціоні, амінокислоти є сигнальними молекулами в регуляції різних фізіологічних процесів, включаючи сперматогенез, підготовку ооцитів до запліднення та імплантації ембріона [26-28].

Аргінін є умовно незамінною амінокислотою, уперше виділений у 1886 р. Е. Schulze і Е. Steiger, а структура його була установлена Е. Schulze і Е. Winterstein у 1897 році. Середньодобове споживання

L-аргініну – 5,4 мг. Фізіологічні потреби тканин і органів в аргініні задовольняються його ендogenous синтезом та/або дієтичним споживанням. Однак в умовах стресу або хвороби ця амінокислота стає необхідною. Основна функція аргініну в організмі людини – бути субстратом для синтезу оксиду азоту (NO) [27]. Численні дослідження останніх років свідчать про можливість ефективного та безпечного використання властивостей L-аргініну як активного донатора NO в клінічній практиці при різнобічній патології.

Підвищення рівня NO в організмі має сприяти відновленню функціональної здатності ендотелію і тим самим зменшувати гемодинамічні та мікроциркуляторні порушення. Можливо, що завдяки феномену, відомому як «аргініновий парадокс», L-аргінін відновлює ендотеліальний синтез NO до нормального рівня, сприяючи нормалізації функції судин та не викликаючи при цьому надлишкової вазодилатації [25].

Використання L-аргініну для підвищення рівня NO може бути корисним при серцево-судинних захворюваннях, еректильній дисфункції, може грати ключову роль у дозріванні фолікула й овуляції. L-аргінін збільшує відповідь яєчників, ендометрія та показники вагітності при ЕКЗ пацієнток, які отримували L-аргінін [29]. L-аргінін може допомогти жінкам шляхом збільшення цервікального слизу, підвищення лібідо, брати участь у створенні здорового середовища для імплантації та, імовірно, продовжить можливість завагітніти жінкам старше 40 років.

Харчові добавки L-аргініну в пацієнток, які перенесли допоміжні репродуктивні технології, поліпшують відповідь яєчників і ендометрія та частоту настання вагітності [29].

Роль NO у підтриманні судинного гомеостазу зводиться до регуляції судинного тону, проліферації та апоптозу, а також регуляції оксидантних процесів. Крім того, NO притаманні ангіопротекторні властивості [30], він також відповідальний за протизапальні ефекти, такі як інгібування експресії молекули клітинної адгезії ICAM-1 (молекули міжклітинної адгезії 1 типу), VCAM-1 (молекули адгезії судинного ендотелію 1 типу) і тканинного фактора; інгібування вивільнення хемокинів, таких як MCP-1 (моноцитарний хемотаксичний фактор-1). До того ж NO блокує агрегацію тромбоцитів і має фібринолітичний ефект [31].

За відкриття ролі NO як сигнальної молекули в серцево-судинній системі Р. Furchgott, Л. Ігнарро і Ф. Мурада в 1998 р. отримали Нобелівську премію в галузі медицини та фізіології [31].

Стан сперми також залежить від L-аргініну. Для чоловіків із низькою кількістю сперматозоїдів L-аргінін може бути реальною допомогою, збільшуючи на 250% кількість і рухливість сперматозоїдів, їх якість, і може підвищувати рівень тестостерону [32].

За даними професора F. Sommer з Інституту охорони здоров'я чоловіків (Німеччина), чоловіки також повинні переконатися, що вони дотримуються збалансованої дієти та отримують достатнє фізичне навантаження. Він, зокрема, рекомендує аргінін, оскільки це «...дуже важливо для багатьох



Висновок СЕЕ № 05.03.02Н04/29633 від 30.04.2014. Не є лікарським засобом. Інформація призначена для фахівців медичної та фармацевтичної сфер діяльності та для розповсюдження на спеціалізованих заходах з медичної тематики. Перед використанням уважно ознайомтеся з інформацією, що міститься на листку-вкладіш. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою виробника: ПАТ Фармак, 04080, Україна, м. Київ, вул. Фрунзе, 63. Тел.: (044) 496-87-87, ел. пошта info@farmak.ua, сайт www.farmak.ua

процесів у яєчках і пенісі та може мати позитивний вплив на динаміку й рухливість сперматозоїдів» [33].

Аргінін відіграє важливу роль у мозку, поліпшуючи функцію гіпоталамуса і гіпофіза. Ці маленькі залози в головному мозку контролюють спектр гормонів в організмі, включаючи фолікустимулюючий, лютеїнізуючий, тиреотропний гормони і т.д. Правильні рівні гормонів мають вирішальне значення для правильного розвитку і дозрівання сперматозоїдів і яйцеклітин [33].

Ефективність застосування L-аргініну при ускладненому перебігу вагітності встановлена в кількох дослідженнях. F. Faschini і співавт. [34], обстеживши 28 пацієнток із преєклампсією і 46 пацієнток із гестаційною гіпертензією, рандомізованих у групи плацебо або внутрішньовенного введення 20 г/добу L-аргініну протягом 5 днів із подальшим пероральним прийомом у дозі 4 г/добу протягом 2 тижнів, виявили істотне зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску через 6 днів після лікування в групі, що отримувала L-аргінін. Також відзначена тенденція до пролонгування вагітності.

У проспективному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 61 вагітної з преєклампсією, що одержували стандартизовану дієту зі зниженим вмістом азоту і L-аргінін 3 г/добу протягом 3 тижнів на додаток до стандартної терапії, K. Rytlewski і співавт. [35] встановили значне зниження рівня систолічного артеріального тиску ($p < 0,01$) на тлі підвищення добової екскреції метаболітів NO (NO_2 – і NO_3) та рівня L-цитруліну в плазмі крові.

L-аргінін сприяє внутрішньоутробному росту плода за рахунок збільшення продукції NO і поліпшення кровообігу в пупкової артерії. У рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому клінічному дослідженні за участю 83 вагітних із преєклампсією K. Rytlewski і співавт. [36] встановили значне зниження індексу пульсації пупкової артерії у пацієнток, які отримували додатково до стандартної терапії L-аргінін 3 г/добу, починаючи з 3-го тижня терапії. Терапія L-аргініном сприяла істотному підвищенню індексу пульсації середньої мозкової артерії та цереброваскулярного коефіцієнта. Тривалість вагітності й оцінка новонароджених за шкалою Апгар також була вищою в групі лікування. N. Zhang і співавт. [37], дослідивши 25 вагітних із гестаційною гіпертензією і внутрішньоутробною затримкою росту плода (ВЗРП), які отримували L-аргінін додатково до стандартної терапії, установили помітне зниження систоло-діастолічного співвідношення, пульсового індексу та індексу резистентності. Вміст NO в крові матері та плода був значно вищим, ніж у групі, що отримувала тільки стандартну терапію. Маса тіла новонароджених від матерів, які отримували L-аргінін, була на рівні контрольної групи й істотно вищою, ніж у групі стандартної терапії. Ці дані доповнюють результати дослідження P. Sieroszewski і співавт. [38], які призначали перорально 3 г/добу L-аргінін протягом 20 днів 78 вагітним з установленою ВЗРП: у групі, яка отримувала L-аргінін, відзначалася велика маса тіла новонародженого (середня маса тіла – 2823 г в порівнянні з 2495 г у групі, які не застосовували L-аргінін, $p = 0,027$), частка новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку була меншою (29% порівняно з 73% в групі, яка не отримувала лікування L-аргініном).

Останнім часом у багатьох експериментальних роботах стосовно дослідів на свинюматках, самця шурів відзначається позитивна дія L-аргініну на метаболічну та репродуктивну функцію [39, 40]. 2002 р. у журналі Human Reproduction були опубліковані дослідження, які свідчать про те, що пацієнтки, які отримували велику кількість L-аргініну, мали низьку якість яйцеклітини та меншу частоту настання вагітності після ЕКЗ, ніж ті, що отримували плацебо [41].

Із метою визначення впливу харчових добавок, до складу яких входить L-аргінін, на оптимізацію репродуктивного здоров'я жінок проводиться подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження [42]. Вивчаються зміни в середині лютеїнової фази, рівень прогестерону і базальна температура тіла, а також тривалість менструального циклу, частота настання вагітності й частота побічних ефектів. Попередні висновки свідчать, що харчові добавки можуть стати альтернативою або доповненням до звичайних методів лікування безпліддя. Це доповнення може бути потенційно привабливим варіантом для використання в оптимізації репродуктивного здоров'я. Пілотне дослідження в цей час розширюється до рівня багатоцентрового. Крім того, триває оцінка призначеної для застосування в чоловіків добавки Fertility Blend™, метою якої є визначення впливу L-аргініну на концентрацію та рухливість сперматозоїдів [42]. Добре харчування є необхідною умовою для того, щоб завагітніти, та для дітяродження, і особливо важливо для тих, хто вирішив завагітніти в старшому віці. Попередні дані свідчать про збільшення рівня прогестерону, збільшення середньої кількості днів у циклі з базальною температурою $36,6^\circ\text{C}$ протягом лютеїнової фази, і в результаті лікування відмічено настання вагітності в 29% порівняно з 0% у групі плацебо [42].

В Україні аргінін пропонується у вигляді дієтичної добавки Гепаргін (розчин для перорального застосування), який містить, крім аргініну цитрату нейтрального, бетаїн.

З аргініну під дією NO-синтази (eNOS) в ендотеліальних клітинах утворюється NO, який потім поступає в гладком'язові клітини судин і перетворюється на гуанілатциклазу, яка, у свою чергу, під дією гуанозин-трифосфату (ГТФ) перетворюється на циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), який є вазодилатором та ангіопротектором (рис. 1). Порушення синтезу NO може сприяти виникненню атеросклерозу, інфаркту міокарда, бронхіальної астми, первинної легеневої гіпертензії, депресії, цукрового діабету,

імпотенції (еректильної дисфункції), тромбозу, алергічних хвороб, преєклампсії у вагітних, невиношування, затримки розвитку плода.

Бетаїн як ліпотропний агент сприяє мобілізації жирів із печінки, транспортуванню тригліцеридів, бере участь у біосинтезі фосфоліпідів. За його недостатності кількості відбувається посилене накопичення гліцеридів у гепатоцитах, що призводить до жирової дистрофії печінки. Бетаїн сприяє окисленню накопичених жирів у печінці, а також їх утилізації.

Бетаїн має осмотичні властивості – він допомагає підтримувати водний баланс усередині клітин і зменшувати витрати енергії на підтримку життєдіяльності організму впродовж усіх цих процесів (рис. 2). Рівень вмісту води в клітині є ключовим фактором визначення фізіологічного стану, у якому перебуває клітина. Мета осмотичної регуляції полягає в підтриманні якомога більш постійного об'єму клітини. Зміна обсягу клітини викликає зміну її активності. Невелике набухання є ознакою анаболічного стану або росту клітини, а зневоднений стан указує на катаболізм або руйнування клітини. Клітина швидко поглинає бетаїн. Різниця в концентрації бетаїну притягує воду і дозволяє її утримувати під час несприятливих ситуацій. Бетаїн не впливає негативно на ферментативну активність клітини, не має шкідливого впливу на виробництво енергії, його накопичення пов'язане з меншими затратами енергії, ніж накопичення електролітів. Вміст калію в клітині не підвищується.

Завдяки додаванню бетаїну в раціон клітинам не потрібно докласти зусиль для «викачування» іонів, щоб підтримувати осмотичний баланс, а відтак істотно зменшується і потреба людини в енергії для підтримання життєдіяльності. Бетаїн збільшує витривалість під час фізичних навантажень, працездатність, сприяє зменшенню загальної слабкості і втоми, забезпечує прилив сил і енергії.

Спосіб застосування та дози Гепаргину: приймати по 1-3 флакони на добу. Курс лікування складає 3-4 тижні. Вміст одного флакона розвести в половині склянки води

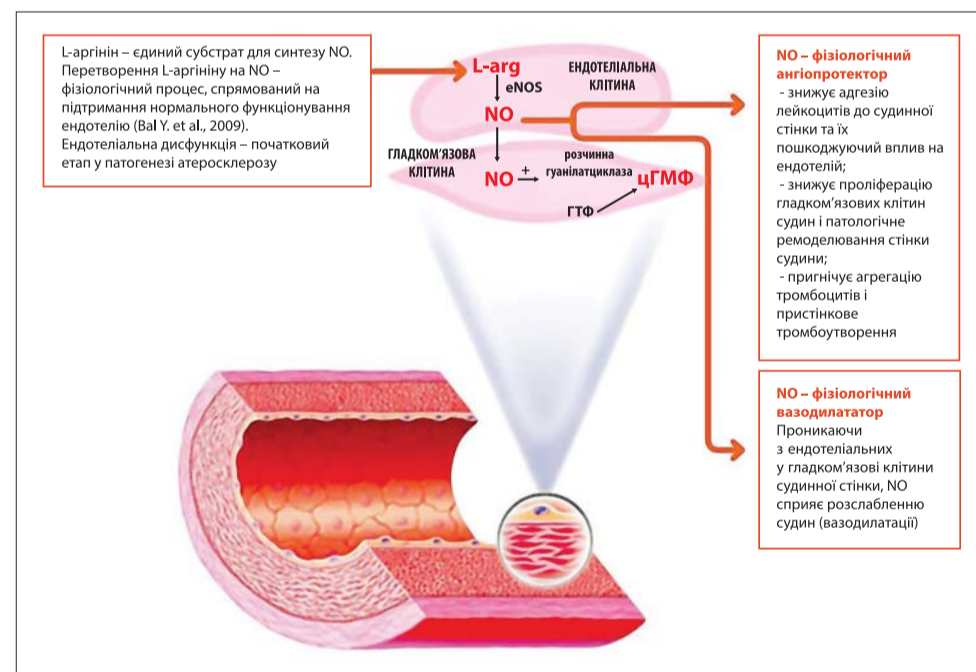


Рис. 1. Утворення та механізм дії NO

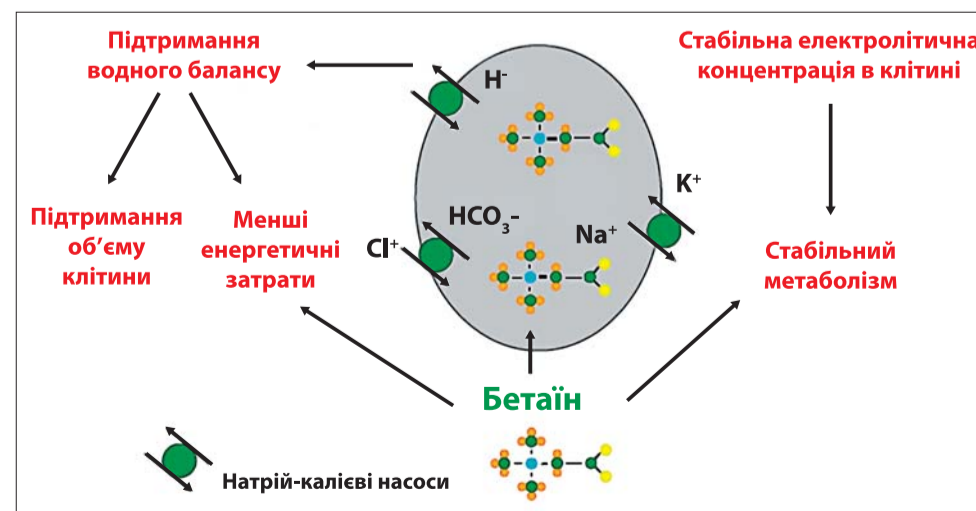


Рис. 2. Бетаїн. Економія енергії клітин в умовах стресу

та випити після прийому їжі. Гепаргін має приємний смак і запах винограду.

Таким чином, результати численних досліджень останніх років свідчать про можливість ефективного та безпечного застосування властивостей L-аргініну як активного донатора NO в клінічній практиці при хронічних запальних захворюваннях внутрішніх статевих органів у жінок із нереалізованою репродуктивною функцією.

Література

1. Пересада О.А. Репродуктивное здоровье женщин: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 680 с.
2. Радзинский В.Е. Инфектология XXI века: непростые ответы / Инфекции и инфекционный контроль // Status Praesens. – 07/2012. – № 2 (8). – С. 5-7.
3. Тихомиров А.Л. Практическая гинекология: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 432 с.
4. Подольский В.В. Использование современных новітніх технологій (діагностика та лікування безплідності консервативними та хірургічними методами) з доведеною ефективністю для покращення репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку / В.В. Подольський, А.Є. Дубчак // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики, Київ – Луганськ, 2011. – Вип. 21. – С. 235-241.
5. Макаров О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешина, Т.Н. Савченко. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 464 с.
6. Дубчак А.Е. Комплексне лікування хронічного сальпінгоофориту у жінок з трубно-перитонеальною неплідністю / А.Є. Дубчак, Л.В. Галазук, О.В. Мілевський // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 4 (29). – С. 179-182.
7. Тихомиров А.Л., Юдаев В.Н., Лубнин Д.М. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы // РМЖ. – 2003. – Т. 11. – № 1.
8. Радзинский В.Е., Милованов А.П., Одринц И.М., Гагаев Ч.Г., Морозов С.Г. и др. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. – М.: МИА, 2004. – 393 с.
9. Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Белоусова Т.Н. Лечение пациенток с хроническим эндометритом перед проведением экстракорпорального оплодотворения // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8. – № 5. – С. 80-82.
10. Мілевський О.В. Урогенітальні інфекції та мікробіоценоз піхви у вагітних з безплідністю запального генезу в анамнезі залежно від прегравідарної підготовки / О.В. Мілевський, А.Є. Дубчак // Здоров'я жінчини. – 2011. – № 6 (62). – С. 79-81.
11. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 616 с.
12. Секреты репродуктивной медицины / П.Т.К. Чен, М. Гоулдсгайн, З. Роузенвэкс; Пер. с англ.; под ред. акад. РАМН, проф. В.И. Кулакова. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 448 с.
13. Зайнетдинова Л.Ф. Трубно-перитонеальное бесплодие, ассоциированное с актуальными генитальными инфекциями: патогенез, клинико-иммунологическая характеристика, диагностика и лечение: дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 / Л.Ф. Зайнетдинова. – Челябинск, 2010. – 275 с.
14. Рудакова Е.Б., Мозговой С.И., Пилипенко М.А. и др. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения // Лечащий врач. – 2008. – № 10. – С. 6-10.
15. Johnson N.P. Cochrane review: post-operative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery / N.P. Johnson, A. Watson // Hum. Reprod. Update. – 2000. – Vol. 6. – № 3. – P. 259-267.
16. Сухих Г.Т., Шуршалова А.В. Хронический эндометрит. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.
17. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом / Фэн И., Сидорова И.С., Станович И.В., Унянян А.Л., Кудрина Е.А. // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2012. – Т. 6. – № 1. – С. 31-33.
18. Станович И.В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.
19. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Овсянникова Т.В. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2011. – № 3. – С. 10-15.
20. Хашукоева А.З., Цомаева Е.А., Водяник Н.Д., Хлынова С.А. Хронический эндометрит – проблема и решения // Гинекология. Коллоквиум. – 2012. – № 3. – С. 34-38.
21. Кулаков В.И. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза: задачи, решения, ошибки / В.И. Кулаков, А.С. Анкирская, С.М. Белобородов // Гинекология. – 2005. – Экстра-выпуск. – С. 3-5.
22. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Москва: МИА, 2011. – С. 300.
23. Сухих Г.Т., Шуршалова А.В., Хронический эндометрит. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 72.
24. Краснопольский В.И. и соавт. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 106 с.
25. Кокрановское руководство: Беременность и роды / Под ред. Г.Т. Сухих; [пер. с англ.]. – М.: Логосфера, 2010. – 410 с.
26. Zhao D., Zhenlong Wu et al. Amino acid metabolism in intestinal bacteria and its potential implications for mammalian reproduction. Mol. Hum. Reprod. first published online January 20, 2015.

Повний список літератури, що включає 42 пункти, знаходиться в редакції.