

УДК 616.8-009.24-02:618.7; 618.3-06:616.8-009.24

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СПОСОБОВ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ
(научный обзор литературы)

М.В. ПАНЬШИНА, Е.Б. СИЛАЕВА, Л.К. РАННЕВА

*Тулский государственный университет, медицинский институт, кафедра акушерства и гинекологии,
300028, г. Тула, ул. Болдина, д. 128*

Аннотация: Показана значимость ранней диагностики, профилактики и реабилитации преэклампсии. Приведены результаты исследований по разработке программы ее прогнозирования для выявления предикторов на основе регрессионной модели «Дерева решений» и разработки «Анкеты беременной» с целью выделения группы риска. Определена целесообразность ранней профилактики, значимости проведения ультразвуковой доплерографии. Приведена методика профилактики, включающая использование омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и транскраниальной электростимуляции, взаимоопотенцирование этих методов, обеспечивающее меньшую частоту преэклампсии по сравнению со стандартной медикаментозной профилактикой. Определено влияние разработанного способа профилактики на уменьшение числа осложнений в родах и показаний к оперативному родоразрешению на основе алгоритма ведения в женской консультации беременных.

Ключевые слова: преэклампсия, транскраниальная электростимуляция, ультразвуковая доплерометрия, профилактика и реабилитация, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

ABILITY TO DIAGNOSE AND JOINT APPLICATION OF NON-DRUG METHODS OF PROPHYLAXIS AND REHABILITATION OF PRE-ECLAMPSIA
(SCIENTIFIC REVIEW)

M.V. PAN'SHINA, E.B. SILAEVA, L.K. RANNEV

*Tula State University, Medical Institute, Department of Obstetrics and Gynecology,
300028, Tula, Boldin str., 128*

Abstract: The importance of early diagnosis, prevention and rehabilitation of pre-eclampsia is presented. Results of researches on development of the program of forecasting to identify predictors based on the regression model «Decision Tree» and the development of a «Form of Pregnant» with the purpose of allocation of risk are proposed. An expediency of early prevention and the importance of ultrasound Doppler are determined. The authors described a method of prevention, including the use of omega-3 polyunsaturated fatty acids and transcranial electrical stimulation, intra-potential of these techniques to ensure lower the incidence of pre-eclampsia compared with standard medical practice. The influence of the developed method of prophylaxis is proved, this method allows to reduce the number of complications in childbirth and indications to surgical delivery on the basis of the algorithm for prenatal pregnant.

Key words: pre-eclampsia, transcranial electrical stimulation, ultrasound Doppler, prevention and rehabilitation, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

В последние годы на фоне урбанизации и ухудшения в стране экологической и социально-экономической ситуации – отмечается снижение общего уровня состояния здоровья населения, в том числе женщин репродуктивного возраста, ведущее к усугублению демографических проблем [18, 23, 36].

Разработка новейших лечебно-диагностических и корригирующих технологий является основной стратегией современной восстановительной медицины ориентированной, преимущественно, на методы немедикаментозной реабилитации. Женщины репродуктивного возраста, находящиеся в состоянии хронического стресса, иммунодефицита, лишены благоприятных условий для наступления беременности, а при ее наступлении – для нормального протекания гестации, что является предпосылкой развития *преэклампсии* (ПЭ). По данным ВОЗ, у каждого пятого ребенка, родившегося у матери с ПЭ, в той или иной степени нарушено физическое и психо-эмоциональное развитие, эти младенцы значительно чаще болеют [26, 38, 43].

ПЭ – специфический для беременности синдром, который возникает после 20-й недели беременности, определяется по наличию *артериальной гипертензии* (АГ) и протеинурии (более 300 мг белка в суточной моче). Наличие отеков не является диагностическим критерием ПЭ. При физиологически протекающей беременности частота отеков достигает 60% [7]. В последние 10-15 лет ПЭ рассматривается с позиции синдрома системной воспалительной реакции [8, 24, 28, 42]. Ключевыми звеньями в патогенезе заболевания являются генерализованный вазоспазм, повышение сосудистой проницаемости, что обуславливает ишемические и гипотоксические изменения в тканях жизненно важных органов с нарушением их функции. Немалая роль в развитии ПЭ также отводится дисбалансу в системе гемостаза [2, 3, 12, 14, 17].

Несмотря на то, что клинические рекомендации Минздравсоцразвития РФ (2006) основаны на исторически сложившейся классификации (нефропатия легкой, средней и тяжелой степени; преэклампсия; эклампсия),

разночтения в учете этого осложнения беременности по учреждениям все равно имеют место. Такова ситуация не только при диагностике этого осложнения, но и при определении степени тяжести ПЭ.

Поиск пускового механизма идет столь же давно, сколько изучают сам ПЭ, но ни одна из многочисленных теорий (более 30), объясняющих природу этого симптомокомплекса, так и не стала общепризнанной.

ПЭ занимает одно из первых мест среди осложнений течения второй половины беременности, на редкость стабильна (2000 год – 22,2 %, в 2003 – 21,6 %, 2005 – 22,3 %, 2006 – 21,5 %, 2007 – 20 %, 2008 – 19 %, 2009 – 17,8 %), что отражает актуальность проблемы ПЭ в мире. Заболеваемость беременных ПЭ в *Тульской области* (ТО) в 2008 году составила 21,6 %, в 2009 – 21,1 %, 2010 – 21,9 % [18]. За 5 лет (2007–2011 гг.) в ТО показатель материнской смертности снизился на 57 % [4, 36], но число ПЭ остается на том же уровне.

ПЭ входит в первую тройку причин материнской смертности по РФ. Тяжелые формы её по данным Всемирной организации здравоохранения встречаются до 5 % всех беременностей, а по данным отечественных специалистов частота встречаемости этого осложнения беременности достигает 27 %, при этом тяжелая форма развивается в каждом десятом случае [22].

У здоровых женщин при физиологическом течении беременности в результате первой и второй волны инвазии клеток цитотрофобласта в стенки спиральных артерий децидуальных сегментов (в 100 %) и в артерии миометриальных сегментов матки (90 %) ликвидируется мышечная оболочка артерий и артериол, эндотелий большей частью замещается фибриноидом, просвет сосудов спиральных артерий увеличивается, скорость кровотока и объем притока крови к плаценте возрастают. Сосуды превращаются в типичные маточно-плацентарные артерии, которые обеспечивают постоянный и достаточный приток артериальной крови в межворсинчатое пространство плаценты к середине беременности, когда начинается особенно быстрый рост плода [2, 7, 9, 21]. Недостаточность внутрисосудистой инвазии цитотрофобласта в 16–18 нед. гестации и отчасти в 6–8 нед. создает предпосылки для развития плацентарной недостаточности, обуславливает снижение кровоснабжения плаценты и плода в результате повышения или снижения давления в системе общей гемодинамики. При этом повышается проницаемость мембран плацентарного барьера для антигенов плода, которые несут в себе чужеродные антигены.

Патогенез ПЭ берет истоки в патологической инвазии трофобласта. Не происходит трансформации мышечного слоя спиральных артерий миометрия, вследствие чего системный сосудистый спазм нарушает центральную и регионарную гемодинамику. Дать четкое определение ПЭ пытались многие ученые и каждое определение по своему верно. ПЭ – это гипоксия органов и тканей, гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарного комплекса, сопровождающаяся поражением эндотелия сосудов и выделением ряда медиаторов, нарушающих сосудистый тонус и микроциркуляцию [5, 12, 14].

Изменение реологических и коагуляционных свойств крови приводит к снижению (иногда критическому) перфузии жизненно важных органов и плаценты. Именно поэтому так важно доклиническое прогнозирование ПЭ, только в этом случае возможна профилактика ранней фетоплацентарной недостаточности и иных гестационных осложнений. ПЭ характеризуется триадой типичных клинических симптомов: артериальной гипертензией, протеинурией, отеками (ОПГ – синдром), а также глубокими расстройствами функции сосудистой системы, гемостаза, иммунитета, гемодинамики и микроциркуляции, фетоплацентарной недостаточностью, нарушением функции почек, печени, легких. По сути при тяжелых формах ПЭ развивается полиорганная недостаточность и эндогенная интоксикация, что позволило долгое время это осложнение именовать «поздним токсикозом беременных».

Патогенетическую основу ПЭ составляют генерализованный сосудистый спазм, гиповолемия, нарушение реологических и коагуляционных свойств крови, снижение перфузии жизненно важных органов и развитие в них дистрофических изменений на клеточном уровне (стадия дистрофических, иногда необратимых изменений), что может привести к летальному исходу матери и/или плода. До настоящего времени единая терминология этого осложнения отсутствует. В течение многих лет в нашей стране был принят термин «поздний токсикоз беременных», подчеркивающий клинические симптомы во второй половине гестации. За рубежом был распространен термин «токсемия беременных». Используются термины «ОПГ – синдром» (отеки, протеинурия, гипертензия), а также «гипертензия, индуцированная беременностью», «гипертензия беременных», подчеркивающие ведущий признак осложнения — повышение артериального давления [24, 26, 29, 41, 44, 46].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (Класс: беременность, роды и послеродовый период; Блок: отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде) представлена следующая классификация: преэклампсия О 14, ПЭ умеренно выраженная О 14.0, ПЭ тяжелая О 14.1, ПЭ на фоне хронической АГ О 11, эклампсия О 15, эклампсия во время беременности О 15.0, эклампсия в родах О 15.1, эклампсия в послеродовом периоде О 15.2.

ПЭ – не заболевание, а осложнение, возникающее у беременных женщин после 20-недельного срока гестации, в родах и в первые 2–3 сут. послеродового периода. После родоразрешения симптомы ПЭ быстро идут на убыль и исчезают [10, 76]. Это иммунокомплексная патология, проявляющаяся нарушением проницаемости плаценты (плацентарная недостаточность различного генеза), проникновением нейроспецифических антигенов белков плода в кровотоки матери, образованием *иммунных комплексов* (ИК), в структуру которых входит активированный комплемент, нарушением их выведения и разрушение ИК в печени, накоплением, циркуляцией и фиксацией ИК на стенках эндотелия сосудов, мембранах форменных элементов крови, в органах с развитой

системой микроциркуляции (плацента, печень, легкие, головной мозг), формированием острого эндотелиоза, ДВС-синдрома, полиорганной и полисистемной недостаточности. Механизм развития ПЭ обусловлен иммунологическим повреждением эндотелия сосудистых стенок и форменных элементов крови ИК, которые образуются при проникновении антигенов плода в кровоток матери. По законам иммунологии в ответ на появление чужеродных антигенов секретируются иммунные антитела и активизируется система комплемента. Однако это не просто антигены плода. Для каждой стадии развития плода существуют свои, так называемые стадийноспецифические антигены. Для развития плода Homo Sapiens с 20 нед. гестации характерно наиболее интенсивное развитие мозга, образование структурных компонентов, составляющих ЦНС. Такой стадии развития мозга нет ни у одного вида животных. Мозг плода в 20–28 нед. гестации проходит стадию бурного развития и морфологического обособления высших структур. Недифференцированный нейробласт превращается в нервную ткань, усложняется структурная организация мозга. Процессы интенсивного роста плода и развития его центральной нервной системы сопровождаются синтезом специфических белков, гликопротеидов, гликолипидов. Формируются цитоархитектонические поля коры большого мозга, извилины, борозды, укрепляются межнейронные связи, синтетические контакты между нейронами, образуются аксоны для передачи нервных импульсов от ЦНС к периферическим органам. Усложняется строение сосудистой системы (трехмерное строение, появляются коллатерали), что позволяет плоду сохранить стабильность мозгового кровоснабжения даже при механических перегрузках в процессе раскрытия маточного зева и продвижения плода по родовым путям [1, 8, 12, 39].

Органо- и стадийноспецифические антигены реагируют с молекулами клеточной активации, вызывают разнообразные одновременные перекрестные синдромы; обуславливают синтез органоспецифических и органонеспецифических антител, взаимодействуют с системой комплемента [45, 47].

Антигены плода могут проникать через микроканалы маточно-плацентарного барьера во все сроки беременности. Но наиболее опасно это проникновение во второй половине беременности. Антигены матери, постоянно проникая к плоду для стимуляции роста его органов и систем, не повреждают плод (за исключением несовместимости по резус-фактору или группе крови). Антигены плода в крови матери тотчас же вызывают образование антител и ИК, направленных на их выведение. Условиями проникновения антигенов плода в кровоток матери являются: фетоплацентарная недостаточность различного генеза, повышение проницаемости плацентарного барьера, увеличение размеров микроканалов в стенках сосудов плаценты (наличие у беременной сосудистых и аутоиммунных заболеваний), нарушение функционального состояния иммунной системы, специфичной для беременности, которая имеет прямое корреляционное взаимодействие с системой гемостаза (гиперкоагуляция), увеличение срока беременности. Физиологическое повышение проницаемости плаценты имеет место с 22–24 нед. беременности, особенно за 4–6 нед. до срока родов. Если ПЭ развивается только после 22–24 нед. гестации, когда происходит становление новой коры (неокортекса), высших корковых структур ЦНС плода, если он присущ только человеку (с его высокоразвитой ЦНС), если ПЭ не возникает при наличии анэнцефалии у плода, ПЭ нельзя вызвать в эксперименте у животных, следовательно можно связать его возникновение с иммунокомплексным повреждением сосудов при проникновении нейроспецифических белков мозга плода в материнский кровоток через поврежденный плацентарный барьер [6, 37].

Нейроспецифические белки мозга плода, проникнув в кровоток матери через микроканалы плацентарного барьера, вызывают образование антител и формирование ИК. Иммунологическая реакция образования ИК относится к защитным и направлена на выведение из организма чужеродных плодовых антигенов. Элиминация ИК происходит в следующем порядке: ИК прикрепляется к мембране эритроцитов, которые содержат Fc- и C-рецепторы, попадают с кровотоком в печень, где разрушаются звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами (клетки Купфера), расположенными на гепатоцитах. В клетках печени происходит перегруппировка составных частей ИК, они либо укрупняются, что облегчает их поглощение макрофагами, либо разрушаются. Эритроциты, освобожденные от ИК, возвращаются в систему циркуляции, а разрушенные ИК поглощаются фагоцитами. В процессе выведения ИК участвуют ионы Mg^{2+} , Ca^{2+} , кислород и глюкоза (основной источник энергии в организме). Образование и выведение ИК осуществляется системой гуморальной защиты, которая во время беременности не подвергается супрессии, как клеточный иммунитет, поэтому ПЭ не развивается. Захват, разрушение и фагоцитоз ИК, т. е. процесс освобождения организма матери от чужеродных антигенов плода, зависит от структуры ИК, в структуру которых входят антигены плода, антитела матери и активизированный комплемент (сложный комплекс сывороточных белков C1–C9). Система комплемента тесно связана с системой свертывания крови и системой кининов. Через компонент комплемента C3 происходит активация фактора XII и комплемента, кинины и факторы свертывания могут не только выполнять защитные функции, но и провоцировать патологические состояния, связанные с нарушением взаимодействия основных систем регуляции гемостаза. Несмотря на последние достижения в понимании патогенеза ПЭ, не до конца разработаны методы прогнозирования и профилактики этой патологии. Отсутствует диагностика на ранних сроках гестации, не используется коррекция адаптивных программ женского организма, восстанавливающая правильное чередование синтоксических и кататоксических программ адаптации, характерное для нормально протекающей беременности [5, 34, 35].

Фенотипическая адаптация – это обеспечение в процессе жизнедеятельности ранее отсутствующей у организма устойчивости к факторам внешней среды. Г. Селье (1960) характеризовал стресс, как реакцию организма на любое предъявленное ему требование. При этом постоянство внутренней среды организма поддерживается двумя типами реакций: *синтоксической* (через химические сигналы или нервные импульсы, дейст-

вующей как успокоитель, позволяя мирно сосуществовать с вторгшимся агентом), или *кататоксической*, при которой химические вещества стимулируют гибель чужеродного агента. В последние годы получено подтверждение наличия двух программ адаптации (бинарный механизм) и определены возможные пути использования этих механизмов в оздоровительных и лечебных целях. В системных механизмах адаптации важно понимание таких антагонистических, но и единых по отношению к организму, процессов. Так, издавна наблюдавшаяся антагонистическая значимость тонуса симпатической и парасимпатической систем вегетативной регуляции, обоснованная Эппингером и Гессом в 1910 г., была признана упрощенной, подверглась критике. При этом не была выявлена и оценена связь деятельности вегетативного отдела нервной системы с процессами метаболизма. Уже позднее такая связь была высвечена при описании стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем, при обосновании двух стратегий – резистентности и толерантности, активности и покоя, анаболизма и катаболизма. Выявлены особенности действия катехоламинов и ацетилхолина, механизмы их продукции и участия в обменных процессах, в том числе в активности ГАМК-эргической системы через обмен янтарной кислоты [15, 33].

При активации программ адаптации задействуется соответствующий блок (*синтоксический* или *кататоксический*), но их реципрокные отношения направлены на достижение глобальной цели всего организма. Процессы саморегуляции при этом могут быть (при помощи тех или иных внешних воздействий, активирующих необходимые программы адаптации) видоизменены и направлены на достижение предсказуемого результата. В общем виде эти программы с известной инфраструктурой были модифицированы и определена тернарная (тройственная) система управления функционированием систем организма. Адаптивные программы, или механизмы: *синтоксические* (СПА) и *кататоксические* (КПА) являются функцией мозга, как основного фактора прогрессивного эволюционного развития, и включаются в зависимости от силы раздражителя и реактивности центральной нервной системы. Включение КПА, наблюдаемое при действии раздражителей большой силы, сопровождается активацией гипоталамогипофизарно-надпочечниковой системы, приводящей к выработке энергии, мобилизуемой адреналином, норадреналином и глюкокортикоидами, через усиленный распад жиров и белков (глюконеогенез). Одновременная депрессия антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови и активация иммуногенеза, готовят организм к активному отражению стрессорного агента, что, при превышении определенных пределов, может привести к гибели организма. Поэтому, одновременно с активацией КПА, запускаются и СПА, направленные на ослабление эффекта действия сильного раздражителя. Возникает парадокс: вместо дальнейшего усиления ответной реакции на экстремальный раздражитель, организм его ослабляет, потому что от активности этой реакции зависит дальнейшая жизнь. При этом активность КПА начинает сдерживаться, так как усиление депрессии антиоксидантных и противосвертывающих механизмов с явлениями иммуноактивации может привести к разрушению мембранных структур с массивным тромбиногенезом и развитием коагулопатии потребления. Это сдерживание осуществляется включением СПА, которые запускаются активацией холинореактивных структур мозга за счет постоянно присутствующих в крови синтоксинамов, вырабатываемых в репродуктивных органах (фертильные факторы). Данная группа биологически активных веществ необходима для протекания нормального репродуктивного цикла. Они сдерживают КПА, приводящие к торможению развития беременности, потребляющиеся в начальный период стресса, они начинают активно вырабатываться активизирующейся гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системой по механизму обратной связи, приводящей к выбросу в кровотоки синтоксинамов – α_2 -микроглобулинов фертильности (АМГФ), которые, через холинореактивные структуры гипоталамуса, тормозят энергогенез, активируют антиоксидантную и противосвертывающую систему крови с явлениями иммунодепрессии, то есть притормаживают активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, тем самым способствуя восстановлению гомеостатических параметров. Этим механизмом объясняется развитие второй фазы стресса (резистентности), которая напрямую зависит от состояния репродуктивной системы. При угасании репродуктивной системы быстрее наступает третья фаза стресса – истощение, связанная с ослабленной выработкой синтоксинамов, в частности АМГФ [31, 32].

Предложенные методы прогнозирования ПЭ недостаточно чувствительны, инвазивны, сложны в выполнении и финансово затратны. Эффективность ранней диагностики и профилактики ПЭ остается не высокой. Перспективным является использование математических методов системного анализа и синтеза для обработки клинических данных. Очень важно выявление информационной значимости клинических признаков и оптимизация их численности. ПЭ является мультисистемным синдромом, характеризующимся вазоконстрикцией, метаболическими нарушениями, эндотелиальной дисфункцией, активацией коагулянтного каскада, усилением системы воспалительного ответа. Борьба с ПЭ основана на применении препаратов, нормализующих системную гемодинамику, функциональное состояния жизненно важных органов и улучшающих фетоплацентарный кровоток [31].

Отсутствие прогностически значимых диагностических тестов указывает на недостаточное использование возможностей современной медицины, тогда как с помощью гемодинамических маркеров тяжести ПЭ и различных лабораторно-диагностических методов исследования была бы возможна своевременная диагностика форм с невыраженной клинической картиной, выявление легких форм, и, следовательно, профилактика тяжелых форм ПЭ. Риск развития ПЭ имеет место практически у каждой беременной.

Среди механизмов патогенеза ПЭ вероятно роль в ее развитии изменения соотношения в организме беременных женщин различных классов эйкозаноидов, повышение отношения тромбосана А2 к простаглицлину 12,

ведущее к повышению способности тромбоцитов к агрегации и вазоконстрикции, сопряженной с повышением артериального давления. Поскольку источниками различных классов эйкозаноидов служат различные семейства *полиненасыщенных жирных кислот* (ПНЖК), то возможной причиной нарушения их оптимального соотношения в организме может быть нарушение соотношения в рационе и организме соответствующих ПНЖК-источников тех или иных эйкозаноидов [20, 25].

Применение Омега-3 ПНЖК в акушерско-гинекологической практике – неотъемлемая часть ведения пациенток с артериальной гипертензией беременных, женщин с риском возникновения ПЭ, плацентарной недостаточности, так как их физиологические эффекты (антикоагулянтный, вазодилатирующий, противовоспалительный) положительно влияют на состояние «*мать-плацента-плод*». Теоретическая возможность сократить или полностью отказаться от применения медикаментозных средств делает транскраниальное воздействие электрическим током весьма привлекательным. Мало изучены возможности сочетанного воздействия на организм медикаментозных и немедикаментозных методов для профилактики ПЭ, в частности применение Омега-3 ПНЖК в сочетании с *транскраниальной электростимуляцией* (ТЭС). ТЭС-терапия – неинвазивная избирательная транскраниальная электростимуляция защитных (эндорфинергических и серотонинергических) механизмов головного мозга. Таким образом, актуальность темы заключается в необходимости изучения влияния сочетанного немедикаментозного метода с использованием Омега-3 ПНЖК и ТЭС-терапии на коррекцию механизмов адаптации и профилактики ПЭ [10, 11, 13, 19].

Таким образом, проблема ранней диагностики и профилактики ПЭ может быть частично решена совместным использованием ПНЖК и ТЭС, что требует дальнейших исследований.

Литература

1. Агеева, М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике / М.И. Агеева. – М.: Издательский дом Видар-М, 2000. – 112 с.
2. Брянцев, М.Д. Оценка центральной гемодинамики и органного кровотока при артериальной гипертензии в третьем триместре беременности: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01: защищена 2010 / Брянцев Михаил Дмитриевич. – Иваново, 2010. – 192 с.
3. Восстановительная медицина: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева, С.Н. Гондарева, В.М. Еськова. – Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2010. – Т. I. – 298 с.
4. Гранатович, Н.Н. Ретроспективный анализ материнской смертности при ПЭ / Н.Н. Гранатович // Проблемы беременности. – 2002. – № 6. – С. 24.
5. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Том III / Под ред. А.А. Хадарцева [и др.]. – Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: Белгородская областная типография, 2012. – 186 с.
6. Карасева, Ю.В. Системные психонейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщины [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.51 / Ю.В. Карасева; ТулГУ. – Тула, 2003. – 42 с.
7. Клинические рекомендации по акушерству и гинекологии / Под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – 3-е издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 880 с.
8. Крукиер, И.И. Продукция сосудисто-эндотелиального фактора роста и эндотелина в плаценте и пуповине при нормальной и осложненной беременности / И.И. Крукиер, Т.Н. Погорелова // Бюллетень экспериментальной биологии. – 2006. – № 2. – С. 177–179.
9. Кузнецова, О.В. Современные аспекты доклинической диагностики ПЭ / О.В. Кузнецова, В.Б. Цхай, Н.И. Цирельников // Проблемы беременности. – 2002. – № 6. – С. 83–84.
10. Кустаров, В.Н. Транскраниальная электростимуляция как средство лечения токсикозов I половины беременности [Текст] / В.Н. Кустаров, В.П. Лебедев, Т.Г. Ваткович // Труды / Городская многопрофильная больница №2. – СПб., 2001. – С. 15–19.
11. Кустаров, В.Н. Опыт применения транскраниальной электростимуляции при лечении предменструального синдрома [Текст] / В.Н. Кустаров, В.П. Лебедев, С.А. Седнева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – Т. LI, выпуск 1. – С. 61–63.
12. Роль иммунологических факторов в невынашивании беременности / Д.В. Лалаян [и др.] // Материалы II Всероссийской междисциплинарной науч.-практ. конф. «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». 2004. – С. 82–83.
13. Методические рекомендации по транскраниальной электростимуляции в акушерстве и гинекологии / Утв. 12.11.2007г. Комитетом по здравоохранению правительства Ленинградской области.
14. Иммунологическая оценка распределения фактора эндотелия сосудов в плаценте, плацентарном ложе матки при нормальной беременности и у женщин с преэклампсией / А.П. Милованов [и др.] // Арх. пат. – 2008. – № 3. – С. 12–15.
15. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса / В.Н. Морозов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – №4 (часть 2). – С. 371–375.
16. Роль полиненасыщенных жирных кислот в патогенезе преэклампсии / Л.Е. Мурашко [и др.]; под ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. Л.Е. Мурашко // В кн.: «Преэклампсия: руководство». – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 110–139.

17. Мусаев, З.М. Гестоз: актуальные вопросы ранней диагностики и акушерской тактики / З.М. Мусаев, Е.Г. Пицхелаури // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 60–63.
18. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации / Под. ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян. – М., 2009.
19. Пат. 2159639 Российская Федерация, МПК А61N1/36, А61N1/34. Способ транскраниальной электростимуляции эндорфинных механизмов мозга и устройство для его осуществления / Лебедев В.П., Малыгин А.В.; заявитель и патентообладатель Лебедев В.П., Малыгин А.В. – № 2000001000012, заявл. 05.01.2000; опубл. 27.11.2000.
20. Пенжоян, Г.А. Значение адаптационных резервов функциональной системы мать-плацента-плод в выборе рациональной тактики ведения беременных с ПЭ: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Г.А. Пенжоян; Кубан. гос. мед. акад. – Ростов н/Д, 2001. – 29 с.
21. Пономарева, Н.А. Адаптационные возможности центральной гемодинамики при физиологически развивающейся беременности / Н.А. Пономарева, М.Г. Газазян, О.Ю. Иванова // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, № 3. – С. 182–185.
22. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. – 688 с.
23. Савельева, Г.М. Материнская смертность и пути ее снижения / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, Р.И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 11–15.
24. Серов, В.Н. ПЭ – современная лечебная тактика / В.Н. Серов, С.А. Маркин, А.Ю. Лубнин // МРЖ. – 2005. – Т. 13, №1 (225). – С. 2–7.
25. Серов, В.Н. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в практике врача акушера-гинеколога: Методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов и врачей общей практики / В.Н. Серов, В.М. Сидельникова. – М., 2008. – 24 с.
26. Сидорова, И.С. ПЭ и материнская смертность / И.С. Сидорова, О.В. Заратьянц, Н.А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2008. – №2. – С.13–15.
27. Сидельникова, В.М. Применение омега-3 ПНЖК для профилактики и комплексного лечения тромбофилических нарушений при беременности / В.М. Сидельникова // РМЖ. – 2008. – № 6. – С. 417.
28. Системные подходы в биологии и медицине (системный анализ, управление и обработка информации) / В.И. Стародубов [и др.]; под ред. А.А. Хадарцева, В.М. Еськова, А.А. Яшина, К.М. Козырева. – Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. – 372 с.
29. Экспрессия VEGF и рецептора VEGF-R3 эндотелиальными клетками плаценты в норме и при ПЭ / Д.И. Соколов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии. – 2008. – № 3. – С. 321–325.
30. Жаркин, Н.А. Транскраниальная электростимуляция в акушерстве и гинекологии / Н.А. Жаркин, В.Н. Кустаров. – СПб., 2008. – 120 с.
31. Хадарцев, А.А. Не медикаментозные технологии (рефлексотерапия, гирудотерапия, фитотерапия, физиотерапия) / А.А. Хадарцев. – Германия: Palmarium Academic Publishing, 2012. – 512 с.
32. Психонейроиммунологические программы адаптации, как модели дизадаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом / А.А. Хадарцев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5 (часть 2). – С. 359–365.
33. Патофизиология стресса как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов / А.А. Хадарцев [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2012. – № 7. – С. 16–21.
34. Программы адаптации в различные периоды нормально протекающей беременности / К.А. Хадарцева [и др.] // Материалы научно-практических конференций, посвященных 10-летию деятельности учебного центра послевузовского профессионального образования врачей Тульской области – филиал ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова. – 2005. – С. 179–182.
35. Психонейроиммунологические особенности процессов адаптации у больных с поздним гестозом / К.А. Хадарцева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 2. – С. 75–78.
36. Хромушин, В.А. Информатизация здравоохранения. Учебное пособие / В.А. Хромушин, В.А. Черешнев, Т.В. Честнова. – Тула: Изд-во ТулГУ, 2007. – 207 с.
37. Дополнительные маркеры плацентарной недостаточности при ПЭ, сопровождающемся нарушениями родовой деятельности / С.А. Шарыгин [и др.] // Арх.пат. – 2008. – № 2. – С. 12–14.
38. A Cochrane Pocketbook: Pregnancy and Childbirth. G/Justus Hofmeyr [et al.] // Cochrane Collaboration. – 2008. – 436 p.
39. Abbot, N.J. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier / N.J. Abbot, L. Ronnback, E. Hansson // Nature Rev. Neurosci. – 2006. – Vol. 7. – P. 41.
40. The Apgar score / M. Rudiger [et al.] // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, № 3. – P. 1314–1315.
41. Chao, C.P. Neonatal Hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings / C.P. Chao, C.G. Zaleski, A.C. Patton // Radio Graphics. – 2006. – Vol. 26. – P. 159–172.
42. The Glu298asp and 4a/b polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene and the c242t polymorphism of p22 phox gene Women with gestosis / F. Eseneeva [et al.] // COGI – The 13th Congress on controversies in obstetrics, gynecology and infertility. – Berlin, Germany, 2010. – PA.35.

43. Vitamin D Supplementation and Reduced Risk of Preeclampsia in Nulliparous Women / M. Haugen [et al.] // *Epidemiology*. – 2009. – Vol. 5 (20). – P. 720–726.
44. *Kinlay, S.* Endothelium-Derived Nitric Oxide Regulates Arterial Elasticity in Human Arteries In Vivo / S. Kinlay, M.A. Cregger, M. Fukumoto // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – P. 1049.
45. The M235T polymorphism of angiotensinogen gene and the insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene in Women with gestosis / I. Knyazeva [et al.] // *COGI – The 13th Congress on controversies in obstetrics, gynecology and infertility*. – Berlin, Germany, 2010. – PA. 45.
46. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy / L.A. Magee [et al.] // *SOGC Clinical Practice Guideline No. 206 J Obstet Gynaecol Can* 2008.
47. *Wagner, C.L.* American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents *Pediatrics* / C.L. Wagner, F.R. Greer. – 2008. – Vol. 5 (122). – P. 1142–1152.