

# Обґрунтування вибору ангіопротектора діосміну як профілактичного агента преєклампсії

Н.О. Фролова, Ю.В. Тезіков, І.С. Ліпатов\*

Проведене оцінювання ефективності застосування ангіопротектора діосміну для профілактики преєклампсії у вагітних групи високого ризику щодо тяжких форм плацентарної недостатності. Вибір профілактичного агента у даній клінічній групі обґрунтований тісним патогенетичним зв'язком плацентарної недостатності і преєклампсії, з одного боку, і доведеною фетопротекторною дією діосміну при плацентарній недостатності – з іншого боку. Продемонстровано, що дія, яка нормалізує матково-плацентарно-плодовий кровотік, функціональний стан ендотелію судин, вироблення ростових факторів, індукцію трофобластом апоптозу імунокомпетентних клітин, енергообмін та ангіогенез у плаценті, сприяє клінічно значущому зниженню частоти реалізації патології фетоплацентарного комплексу та преєклампсії.

**Ключові слова:** преєклампсія, діосмін, плацентарна недостатність, профілактика, апоптоз, фактори росту, ангіогенез.

## Justification of the choice of diosmin vasoprotective as a preventive agent of pre-eclampsia

N.A. Frolova, Y.V. Tezиков, I.S. Lipatov

In this study, the effectiveness of vasoprotective Diosmin for the prevention of pre-eclampsia in pregnant women of high-risk group with severe forms of placental insufficiency was evaluated. The choice of prophylactic agent in the clinical group is justified by close pathogenetic relationship between placental insufficiency and pre-eclampsia on the one hand, and proved fetoprotective action of Diosmin in case of placental insufficiency on the other hand. It is shown that a normalizing effect on the uterine-placental-fetal blood flow, the functional state of the endothelium of blood vessels, the production of growth factors, the induction of apoptosis of immunocompetent cells by trophoblasts, metabolism and angiogenesis in the placenta, contributes to clinically significant reduction in the frequency of implementation of fetoplacental complex pathology and pre-eclampsia.

**Keywords:** pre-eclampsia, Diosmin, placental insufficiency, prevention, apoptosis, growth factors, angiogenesis.

## Обоснование выбора ангиопротектора диосмина в качестве профилактического агента преэклампсии

Н.А. Фролова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов

Проведена оценка эффективности применения ангиопротектора диосмина для профилактики преэклампсии у беременных группы высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности. Выбор профилактического агента в данной клинической группе обоснован тесной патогенетической связью плацентарной недостаточности и преэклампсии, с одной стороны, и доказанным фетопротекторным действием диосмина при плацентарной недостаточности – с другой стороны. Показано, что нормализующее действие на маточно-плацентарно-плодовый кровоток, функциональное состояние эндотелия сосудов, выработку ростовых факторов, индукцию трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток, энергообмен и ангиогенез в плаценте способствует клинически значимому снижению частоты реализации патологии фетоплацентарного комплекса и преэклампсии.

**Ключевые слова:** преэклампсия, диосмин, плацентарная недостаточность, профилактика, апоптоз, факторы роста, ангиогенез.

Аналіз літератури останніх років засвідчив, що розвиток преєклампсії (ПЕ) може відбуватись за різними патогенетичними механізмами, при цьому формується ранній чи пізній клінічний варіант даного серйозного ускладнення гестації. Для ранньої ПЕ характерна неповноцінна інвазія трофобласта, порушення плацентарної гемодинаміки, ремоделювання спіральних артерій, васкуло- і ангіогенезу, гіпоксія тканин плаценти і плода, відсутність компенсаторних механізмів, ранній розвиток ендотеліальної дисфункції та зміна енергообміну у плаценті.

Рання ПЕ маніфестує у ІІ, на початку ІІІ триместра вагітності, має виражені клінічні прояви, асоційована з тяжкими формами плацентарної недостатності (ПН) – затримкою росту плода, гіпоксією плода, патологічним кровотоком, супроводжується тяжкими ускладненнями, зумовленими полісистемною і/або поліорганною недостатністю [3, 4, 5].

Пізня ПЕ прогностично більш сприятлива, клінічно перебігає менш тяжко, патологія фетоплацентарного комплексу менш виражена, симптоматична терапія більш ефективна. Відзначається більш тісний зв'язок з материнською екстрагенітальною патологією, в основному судинного і метаболічного генезу [8, 10, 13].

Незважаючи на деяку різницю у клінічному перебігу і термінах реалізації, обидва варіанти ПЕ все-таки пов'язані з патологією судинного ендотелію (гестаційним ендотеліозом), гіперактивність якого відбувається на різних етапах гестації [2, 6, 7, 22].

В останні роки, незважаючи на зниження материнської та перинатальної захворюваності та смертності, відзначена постійна тенденція до збільшення числа ускладнень, детермінованих морфофункціональними порушеннями у фетопла-

центарній системі [9, 14, 15, 24]. У патогенезі переважної більшості ускладнень вагітності (невиношування вагітності ранніх термінів, ранній токсикоз, ПЕ, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, ПН з розвитком затримки росту плода і / або гіпоксії плода, передчасні пологи та ін.) функціональний стан плаценти відіграє ключову роль. Доведено, що порушення формування та розвитку фетоплацентарного комплексу є раннім етапом формування ПЕ [10, 11, 12].

Ендотеліальна дисфункція як основа акушерської патології є наслідком як екстрагенітальної патології, так і результатом гіперактивності ендотелію внаслідок формування гемохоріального типу плацентарної системи (до 6 тиж вагітності формується первинна ембріональна кровоносна система, відбувається інтенсивна васкуляризація ворсинчастого дерева плаценти, яка формується; період 6–8 тиж вагітності відзначається початком переходу до плацентарного кровообігу за рахунок формування гемохоріального типу плацентарної системи у людини; до 14 тиж вагітності відзначається завершення першої хвилі інвазії цитотрофобласта в ендометріальні ділянки спіральних артерій, а до 20 тиж – другої хвилі інвазії цитотрофобласта у міометріальні ділянки матково-плацентарних судин) [18, 19, 20, 23].

З огляду на тісний зв'язок порушень морфофункціонального становлення фетоплацентарної системи з розвитком ПЕ очевидною є необхідність пошуку ефективного і безпечного для матері і плода методу профілактики даного ускладнення гестації з фетопротекторною спрямованістю, застосування якого можливо з ранніх термінів вагітності. При цьому слід враховувати провідну роль порушень матково-плацентарно-

плодового кровотоку і мікроциркуляції у вагітних на ранніх стадіях формування ПЕ [16, 17, 21, 26].

Слід враховувати, що пошкодження фетоплацентарного комплексу може мати місце при будь-якому терміні вагітності, у зв'язку з чим профілактика патологічного перебігу вагітності повинна здійснюватися перманентно аж до її завершення, що є запорукою її успішного результату [11, 13, 14, 25].

Перспективним напрямком у профілактиці порушень становлення фетоплацентарного комплексу і ПЕ є застосування препаратів, здатних чинити ангіопротекторну дію. До таких препаратів належить діосмін.

**Метою цього дослідження** було оцінювання ефективності застосування діосміну у якості профілактичного агента прееклампсії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне дослідження у 150 вагітних жінок з високим ризиком реалізації тяжких форм ПН [17]. Для оцінювання перебігу вагітності та пологів жінки були розподілені на групи. До І (основної) групи увійшли 100 вагітних жінок, які, з урахуванням персоналізованої превентивної терапії, були розподілені на підгрупи: Іа група – 50 жінок, які, у зв'язку з порушенням у судинно-тромбоцитарній ланці з ранніх термінів вагітності, отримували 75 мг ацетилсаліцилової кислоти, *per os*, 1 раз на день під час їди, у 3 курси, у терміни 12–16 тиж, 22–26 тиж, 32–36 тиж; Іг група – 50 жінок з ознаками хронічної венозної недостатності, яким призначався ангіопротектор діосмін (Флебодія 600) по 600 мг на добу, *per os*, натщесерце, у терміни з 12 до 16 тиж вагітності, з 22 до 26 тиж і з 32 до 36 тиж вагітності.

До ІІ групи (порівняння) увійшли 50 вагітних жінок групи високого ризику з декомпенсації ПН, які відмовилися від профілактичних заходів.

До групи контролю увійшли 30 здорових вагітних жінок відповідного віку і паритету.

Ангіопротекторний засіб діосмін (Флебодія 600) належить до числа лікарських препаратів, що впливають на судинний компонент. Міжнародна непатентована назва: діосмін (Лабораторія Інотера, Франція). Препарат володіє наступними фармакологічними властивостями:

- флєботонізувальною дією – зменшує розтяжність вен і венозний застій;
- покращує лімфатичний дренаж і мікроциркуляцію – підвищує резистентність капілярів (дозозалежний ефект), зменшує їхню проникність;
- зменшує адгезію лейкоцитів до венозної стінки і їхню міграцію у паравенозні тканини;
- покращує дифузюю кисню і перфузію у шкірній тканині;
- чинить протизапальну дію – посилює судинозвужувальну дію адреналіну, норадреналіну, блокує вироблення вільних радикалів, синтез простагландинів і тромбоксану.

Крім цього, він покращує дренажну функцію міжворсинчастого простору, венозних судин матки, малого таза і нижніх кінцівок. Препарат успішно застосовується у флебології, в акушерській практиці – у лікуванні ПН [11, 18].

До початку і після кожного курсу превентивної терапії всі жінки були обстежені з використанням загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів.

Критеріями результативності превентивного лікування слугували: ультразвукова оцінювальна шкала діагностики ПН (у балах) [11, 12]; рівень у крові маркерів апоптозу, клітинної проліферації, плацентарної лужної фосфатази (маркери апоптозу (МА) – лімфоцити (Л) з фенотипом CD95+, фактор некрозу пухлини альфа (ФНО $\alpha$ ); маркер клітинної проліферації – фактор росту плаценти (ФРП); маркер клітинного енергозабезпечення – плацентарна лужна фосфатаза (ПЛФ)); кількість, адгезивні та агрегаційні властивості тром-

боцитів; індекси опору в артерії пуповини (СДВ, ІР); КТГ з бальною оцінкою отриманих даних; морфологічна оцінка компенсаторних процесів у плаценті, судинний індекс у стовбурових і термінальних ворсинах [11]; результати вагітності.

Кожен параметр ультразвукової шкали оцінювали значенням бала (max – 5 б, min – 0 б) відповідно до виявлених домінуючих ознак. Показник ПН є середньоарифметичним значенням суми балів по кожному параметру. На підставі отриманих даних судили про наявність ступеня ПН: 5 – відсутність ознак ПН, 4 – компенсована форма ПН (КПН), 3 – субкомпенсована форма ПН (СПН), 2 – декомпенсована форма ПН (ДПН), 1 – прогресуюча форма ПН, 0 – критична форма ПН [12].

Гістологічні зрізи плацент вивчали світлооптично і телеметрично за допомогою відеокамери ССД КОСОМ КСС-310РД і світлового мікроскопа Nikon ALPHAPHOT-2 YS2-H (Japan).

У роботі застосовували методи описової статистики, критичне значення рівня значущості приймали за 0,05. Для розрахунку необхідної кількості вимірювань (випадків) і отримання достовірних результатів застосовувався метод математичного планування. Для оцінювання ефективності профілактичних заходів застосовували стандарти доказової медицини. Статистичне оброблення результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0 [1].

## РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Основні характеристики груп порівняння до початку превентивного лікування представлені у табл. 1.

Аналіз біологічних і медичних характеристик засвідчив, що основною відмінністю порівнюваних груп була наявність у вагітних жінок Іг групи захворювань, що супроводжуються венозною недостатністю. Дана обставина, поряд з високим ризиком декомпенсації ПН і розвитку ПЕ, слугувала підставою для призначення у якості превентивного засобу діосміну.

Результати інструментального та лабораторного тестування вагітних груп порівняння після третього курсу превентивного лікування діосміном, а також клінічної реалізації ПЕ і ПН, представлені у табл. 2.

Аналіз ускладнень вагітності у Іа групі засвідчив, що персоналізована превентивна терапія достовірно знижує частоту ускладнень порівняно з ІІ групою (табл. 2). Найкращий результат відзначений у групі із застосуванням ангіопротектора діосміну. Так, порівняно з ІІ групою ПЕ реалізувалася у 3,3 разу рідше, тяжка форма ПЕ була відсутня. ПН діагностована в 1,6 разу рідше, при цьому були відсутні спостереження її критичної форми; порушення внутрішньоутробного стану плода спостерігалися у 5,5 разу рідше; не було відзначено жодного спостереження передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП); порушення адаптації у ранній неонатальний період мало місце лише у 30% проти 88% групи порівняння, що менше у 2,9 разу; жодній дитині не знадобилося переведення на другий етап лікування. Даний клінічний ефект при застосуванні ангіопротектора діосміну у вагітних групи високого ризику щодо тяжких форм ПН, на наш погляд, пов'язаний з більш вираженим поліпшенням матково-плацентарно-плодової гемоциркуляції, лімфодренажу і протизапальною дією Флебодія 600 [11, 18, 19, 20].

У групі жінок, які отримували низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, відзначена тенденція до зниження частоти ускладнень вагітності відносно жінок, які відмовилися від профілактичних заходів: ПЕ реалізувалася у 24% жінок, що у 2,2 разу менше, тяжка форма ПЕ діагностована у 6%, в той час як у групі порівняння – у 20%; ПН проявилася в 1,4 разу рідше; частота порушень з боку плода – в 1,9 разу менше; передчасні пологи відбулися у 8% спостережень, а у групі порівняння – у 14%, що в 1,75 разу менше; ПВНРП не спостерігалося в жодному випадку, а у жінок групи порівняння – у 6%; порушення адаптації новонароджених виявляли у 1,6 разу рідше, а переведення дітей потребувалося лише у

Основні характеристики груп порівняння (M±δ,%)

| Параметри                                | Ia група (n=50) | Iг група (n=50) | II група (n=50) |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Вік                                      | 26,5±3,1        | 27,1±3,3        | 28,1±2,9        |
| Першовагітні                             | 37,1±2,8        | 35,0±2,5        | 36,2±2,4        |
| Аборти в анамнезі                        | 56,5±4,1        | 51,7±3,9        | 53,6±3,7        |
| Повторнороділлі                          | 62,9±4,4        | 65,0±4,6        | 63,8±4,1        |
| Екстрагенітальна патологія               | 61,3±5,3        | 58,3±4,9        | 56,9±5,1        |
| Варикозне розширення вен нижніх кінцівок | 15,2±2,5*       | 63,3±4,8        | 21,5±2,7*       |
| Геморой                                  | 19,8±2,9*       | 36,7±3,3        | 17,6±3,2*       |
| Хронічні уrogenітальні інфекції          | 37,4±3,5        | 40,1±4,2        | 42,2±4,4        |
| Прееклампсія в анамнезі                  | 40,3±4,1        | 43,3±4,4        | 43,3±4,4        |
| Загроза переривання вагітності           | 35,5±2,9        | 38,3±3,0        | 38,3±3,0        |

Примітка. \* – Різниця достовірна порівняно з Iг групою (P<0,05).

Таблиця 2

Результати обстеження вагітних груп порівняння по закінченню превентивних заходів (M±δ)

| Показник  | Ia група (n=50)  | Iг група (n=50)  | II група (n=50) | Контроль (n=30) |
|---|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| Патологічні індекси резистентності (абс. ч.; M±δ,%) | 15 (30±3,1*, **) | 4 (8±1,2*, **)   | 43 (86±7,8*)    | 0 (0)           |
| Шкала (бал)   | 3,3±0,08*, **    | 3,8±0,09*, **    | 2,9±0,06*       | 5,0±0,05        |
| Л CD 95+ (%)  | 46,5±3,9*, **    | 37,3±3,1*, **    | 68,3±4,2*       | 21,9±2,1        |
| ФНОα (пкг/мл)                                       | 165±21*, **      | 113±9*, **       | 369±24*         | 62±11           |
| ФРП (пкг/мл)  | 265±16*, **      | 307±14*, **      | 176±15*         | 353±18          |
| ПЛФ (Од/л)  | 192±11*, **      | 179±12*, **      | 91±10*          | 153±9           |
| Порушення тромбоцитарної ланки (абс.ч.; M±δ,%)      | 19 (38±3,4*, **) | 15 (30±3,1*, **) | 43 (86±7,8*)    | 0 (0)           |
| Частота реалізації ПН (абс. ч.; M±δ,%):             |                  |                  |                 |                 |
| - КПН   | 37 (74±5,6*, **) | 32 (64±5,7*, **) | 50 (100)        | 0 (0)           |
| - СПН   | 18 (36±3,3*, **) | 25 (50±4,4*, **) | 7 (14±1,6*)     | 0 (0)           |
| - ДПН   | 19 (38±3,4*, **) | 15 (30±3,1*, **) | 39 (78±4,9*)    | 0 (0)           |
|   | 0 (0)            | 0 (0)            | 4 (8±1,8*)      | 0 (0)           |
| Частота реалізації ПЕ (абс. ч.; M±δ,%):             |                  |                  |                 |                 |
| - помірної  | 12 (24±2,3*, **) | 8 (16±1,7*, **)  | 26 (52±4,5*)    | 0 (0)           |
| - тяжкої  | 9 (18±1,8*, **)  | 8 (16±1,7*, **)  | 16 (32±3,1*)    | 0 (0)           |
|   | 3 (6±1,1*, **)   | 0 (0)            | 10 (20±1,9*)    | 0 (0)           |

Примітки: \* – результати достовірні порівняно з контролем (P<0,05); \*\* – результати достовірні порівняно з II групою (P<0,05).

6%, в той час як у групі порівняння – у 24%. Отримані позитивні результати застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти можна пояснити зростанням інтенсивності органно-тканинного кровотоку в організмі вагітної жінки [3, 5, 13].

Проведене превентивне лікування із застосуванням Флебодія 600 сприяло поліпшенню показників, отриманих за допомогою оцінювальної діагностичної шкали ПН. Так, після закінчення останнього профілактичного курсу загальна бальна оцінка у Iг групі становила 3,8±0,09 бала, у II групі порівняння – 2,9±0,06 бала. При цьому у Iг групі відзначено у рівній мірі поліпшення як ультразвукових параметрів ФПК, так і нормалізацію маркерів апоптозу, клітинної проліферації і клітинного енергозабезпечення.

У Ia клінічній групі при використанні у якості профілактичного агента низьких доз ацетилсаліцилової кислоти ультразвукові та лабораторні характеристики так само вірогідно відрізнялися від II групи, однак були дещо гірше показників вагітних Iг групи.

У цілому у Iг групі, де з профілактичною метою застосовувався препарат Флебодія 600, відзначено більш наближене до нормальних значення ультразвукових і лабораторних характеристик. Крім того, у 100% спостережень, незважаючи на збільшення вагітної матки, відзначено відсутність прогресування захворювань, що супроводжуються венозною недостатністю.

Аналіз морфологічного і морфометричного дослідження плацент підтверджує більш сприятливі наслідки при проведенні персоналізованої превентивної монотерапії у вагітних високого ризику з розвитку тяжких форм ПН. У групах Ia, Iг компенсаторні реакції у плаценті були виражені сильніше, ніж у групі порівняння, – у 2,5 рази і 3,2 рази відповідно. Слід зазначити, що позитивні реакції у плаценті більш виражені при застосуванні діосміну, що також підтверджується показником судинного індексу у термінальних ворсинках.

Оцінка ефективності результатів превентивної терапії ПЕ у порівнюваних групах представлена у табл. 3.

Стандарти доказової медицини підтвердили ефективність апробованих методів профілактики ПЕ у вагітних високого ризику щодо тяжких форм ПН.

## ВИСНОВКИ

Серед загальних патогенетичних механізмів порушення становлення і розвитку фетоплацентарного комплексу і ПЕ важливе місце посідають дезадаптація ендотеліальної системи і тромбоцитарної ланки гемостазу, активація імунопатологічних реакцій у плаценті, що проявляється індукованою трофобластом запрограмованою клітинною загибеллю лімфоцитів, зміни регуляції клітинної трансформації і енергообміну у плаценті. У групі ви-

Ефективність методів профілактики ПЕ у групах порівняння

| Порівнювані групи | Стандарт доказової медицини |            |                |                |
|-------------------|-----------------------------|------------|----------------|----------------|
|                   | ЗВР 95% ДІ                  | ЗАР 95% ДІ | ЧХНЛ 95% ДІ    | ВШ 95% ДІ      |
| Ia і II           | 58 (45–71)                  | 28 (19–36) | 3,57 (2,8–4,2) | 3,45 (2,7–4,1) |
| Ig і II           | 75 (63–87)                  | 36 (27–46) | 2,8 (1,9–3,6)  | 5,7 (4,5–6,6)  |

сокого ризику щодо тяжких форм ПН реалізація ПЕ становила 52% (ПН – 100%), тяжкої ПЕ – 20% (тяжких форм ПН – 86%), що свідчить на користь патогенетичного зв'язку порушення формування фетоплацентарного комплексу і розвитку ПЕ.

При використанні у якості профілактичного агента низьких доз ацетилсаліцилової кислоти і ангіопротектора діосміну клінічні результати продемонстрували достовірне зниження частоти розвитку ПЕ і її тяжкої форми, що пояснюється цілеспрямованим вибором методу профілактики залежно від індивідуальних особливостей вагітних жінок.

Персоналізоване профілактичне лікування дозволяє знизити фармакологічне навантаження на матір і плід, а також зменшує матеріальні витрати.

Застосування ангіопротектора діосміну для профілактики ПЕ у вагітних з високим ризиком порушення розвитку фетоплацентарного комплексу і венозною недостатністю (варикозна хвороба, геморої) сприяє зниженню реалізації ПЕ у 3,3 разу, ПН – в 1,6 разу, порушень стану плода – у 5,5 разу, відсутності прогресування варикозного розширення вен нижніх кінцівок і проявів геморою у всіх вагітних жінок.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 210-222.
2. Аспекты профилактики социальных и экологических факторов риска перинатальной смертности в условиях городской клинической больницы крупного промышленного города / Ю.Л. Кравченко, И.С. Липатов, Н.Н. Данилова, Ю.В. Тезиков // Человек и Вселенная. 2006. Т. 56. № 3. С. 119-132.
3. Липатов И.С. Клиническая оценка иммунных проявлений повреждения сосудистой стенки при физиологической и осложненной гестозом беременности: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 1993. 24 с.
4. Липатов И.С., Кулаев И.А., Бабкин С.М., Якимова Н.А. Способ диагностики сосудистых нарушений у беременных на раннем этапе развития патологического течения гестации (патент РФ на изобретение № 2061960, приоритет от 01.03.1994) // Бюл. Изобретения. № 16. С. 259.
5. Липатов И.С. Патогенез, диагностика и профилактика сосудистых нарушений на раннем этапе формирования патологической беременности: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996. 46 с.
6. Липатов И.С., Мельников В.А., Тезиков Ю.В. Оценка степени тяжести плацентарной недостаточности у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. Т. 8. № 5. С. 38-44.
7. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Есартя М.А. Прогнозирование и коррекция нарушений лактационной функции с использованием видимого инфракрасного поляризованного света на этапе лактогенеза // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. Т. 8. № 2. С. 30-36.
8. Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7. № 1. С. 52-59.
9. Мельников В.А., Кулаев И.А., Липатов И.С. Противосудистые антитела у женщин с физиологической и осложненной гестозом беременностью // Акушерство и гинекология. 1992. № 3-7. С. 19.
10. Синтез и биологическая активность алифатических и ароматических сульфокислот / И.А. Потапова, П.П. Пурьгин, И.С. Липатов, З.П. Белоусова, Н.А. Якимова, Ю.В. Тезиков // Химико-фармацевтический журнал. 2001. Т. 35. № 11. С. 5.
11. Клиническое значение индуцированного трофо-бластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности / А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, И.А. Агаркова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011. Т. 10. № 6. С. 26-31.
12. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. 2012. № 3. С. 20-25.
13. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции / А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, М.А. Шарыпова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. Т. 11. № 1. С. 5-11.
14. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность. Монография. Самара: ООО «Офорт», 2014. 239 с.
15. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, И. С. Липатов, Ю.В. Тезиков, М.А. Шарыпова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. № 3. С. 5-12.
16. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Завалко А.Ф. Особенности современного клинического течения гестоза у беременных // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2001. № 1. С. 35.
17. Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать-плод» / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Г.В. Санталова, Г.Р. Валеева // Уральский медицинский журнал. Перинатология. 2009. №10 (64). С. 121-128.
18. Прогностическая значимость методов диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, В.А. Мельников, В.В. Салов // Уральский медицинский журнал. Акушерство. Гинекология. 2009. № 3 (57). С. 33-41.
19. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Есартя М.А. Становление лактации у женщин с плацентарной недостаточностью и новые подходы к лечению гипогалактии // Уральский медицинский журнал. Акушерство. Гинекология. 2010. №3 (68). С. 42-48.
20. Тезиков Ю.В., Мельников В.А., Липатов И.С. Новые подходы к ведению беременных женщин с плацентарной недостаточностью // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010. №2. С. 64-67.
21. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности // Казанский медицинский журнал. 2011. Т. XCII. № 3. С.372-376.
22. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Результаты применения карбогенотерапии для профилактики плацентарной недостаточности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11. № 5. С. 71.
23. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Предикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности // Медицинский альманах. 2011. № 6. С. 60-63.
24. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. 2012. № 1. С. 35-43.
25. Тезиков Ю.В. Патогенетическое обоснование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Самара, 2013. 51 с.
26. Synthesis and biological activity of aliphatic and aromatic sulfonilic acid azolides / I.A. Potapova, P.P. Purygin, Z.P. Belousova, E.S. Selezneva, I.S. Lipatov, Y.V. Tezikov // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2001. Vol. 35, №11. Pp. 588-590.

\* Самарський державний медичний університет, Росія

Опубліковано: Известия Самарского научного центра Российской академии наук, т.17, №2(2), 2015. (Скорочена версія)