

УДК 618.1:618.174-053.2

И.Д. Евтушенко, Л.С. Сотникова, Ю.В. Оккель, Е.Ю. Шестобоев, А.М. Дыгай, В.П. Болотова

**ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ
ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОПИСТОРХОЗА**

*Сибирский государственный медицинский университет (Томск)
НИИ Фармакологии ТНЦ СО РАМН (Томск)*

В статье представлены результаты комплексного иммунологического обследования 68 пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода. Больные были распределены на две клинические группы в зависимости от наличия или отсутствия у них хронического описторхоза. Определяли

показатели клеточного и гуморального иммунитета, уровни $IFN\gamma$, $IL2$, $IL4$ и $IL10$ в сыворотке крови в момент кровотечения. Контрольную группу составили 40 девушек соответствующего возраста без нарушения менструального цикла. Выявлено, что при маточных кровотечениях пубертатного периода, протекающих на фоне хронического описторхоза, происходят изменения иммунного ответа. Зарегистрировано угнетение Т-клеточного звена иммунитета, преимущественно за счёт helper-клеточной популяции, увеличение продукции иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов, выявлен дисбаланс продукции цитокинов с про- ($IL2$, $IFN\gamma$) и противовоспалительными ($IL4$) свойствами. У пациенток с описторхозной инвазией определено значительное угнетение продукции мононуклеарами $IL2$, а также провоспалительного цитокина — $IFN\gamma$. При этом продукция цитокина Th-2 пути иммунного ответа — $IL4$ и $IL10$ увеличивалась.

Ключевые слова: маточные кровотечения пубертатного периода, хронический описторхоз, иммунный ответ, цитокины

PECULIARITIES OF IMMUNE RESPONSE AT PUBERTAL METRORRHAGIA ON THE BACKGROUND OF CHRONIC OPISTHORCHIASIS

I.D. Yevtushenko, L.S. Sotnikova, Yu.V. Okkel, E.Yu. Shestobayev, A.M. Digay, V.P. Bolotova

Siberian State Medical University, Tomsk
Scientific Research Institute of Pharmacology of Tomsk Scientific Center SB RAMS, Tomsk

The article presents the results of complex immunological study of 68 patients with pubertal metrorrhagia. The patients were divided into two groups depending on availability or absence of chronic opisthorchiasis. During the study we defined the parameters of cellular and humoral immunity, levels of $IFN\gamma$, $IL2$, $IL4$ and $IL10$ in blood serum during bleeding. The control group comprised 40 girls of corresponding age with normal menstrual cycle. It has been revealed that at pubertal metrorrhagia on the background of chronic opisthorchiasis oppression of immune response takes place. We registered oppression of T-cell link of immunity, predominantly at the expense of helper population, increased production of immunoglobulins and circulating immune complexes, disbalanced production of cytokines with proinflammatory ($IL2$, $IFN\gamma$) and anti-inflammatory ($IL4$) features. In patients with opisthorchiatic invasion Production of $IL2$ and proinflammatory cytokine $IFN\gamma$ by mononuclears was significantly oppressed. By this production of $IL4$ and $IL10$ by Th-2 level of immune response increased.

Key words: pubertal metrorrhagia, chronic opisthorchiasis, immune response, cytokines

ВВЕДЕНИЕ

В структуре гинекологической патологии подростков маточные кровотечения пубертатного периода (МК ПП) занимают I место (10–37%) [1, 2, 3]. Наличие осложнений, затяжное и рецидивирующее течение заболевания обуславливает тяжёлое состояние ребёнка, требует оказания неотложной помощи и длительного лечения [4, 6, 12, 14].

Описторхоз — паразитарное заболевание человека с природной очаговостью, которое, в силу недостаточной эффективности борьбы с ним, имеет тенденцию к росту. Для Томской области характерна высокая инвазированность как взрослого, так и детского населения *Opisthorchis felinus*. Многообразие проявлений хронического описторхоза (ХО) не ограничивается только повреждающим воздействием паразитов на органы гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. Комплекс патогенетических факторов: иммунологических, нейrogenных, токсических с вовлечением основных интегративных систем — заставляет рассматривать описторхоз как общее заболевание организма [5, 9].

По немногочисленным данным литературы, у большинства девочек с МК ПП обнаруживается снижение общей иммунобиологической реактивности с развитием вторичного иммунодефицита [7]. С другой стороны, доказано, что ХО отягощает и осложняет течение многих хронических заболеваний, сопровождается психоэмоциональными, вегетативными расстройствами и протекает на фоне иммунологической недостаточности [15]. В связи с этим, большой интерес вызывает проведение комплексной и сравнительной оценки иммун-

ного ответа у пациенток с МК ПП на фоне хронического описторхоза для получения новых данных фундаментального характера о степени вовлечения иммунной системы в патологический процесс. Для более глубокого понимания иммунологических изменений целесообразно рассмотреть цитокинпродуцирующую способность лимфоцитов периферической крови с позиций принятого в настоящее время их разделения на Th1-цитокины ($IL2$ и $IFN\gamma$) и Th2-цитокины ($IL4$ и $IL10$) [10, 11].

Целью настоящего исследования явилось изучение иммунного ответа при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне хронического описторхоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились 108 девушек-подростков. Основную группу составили 68 пациенток с МК ПП. Контрольную группу — 40 практически здоровых девушек без нарушения менструального цикла, сопоставимых с основной группой по возрасту. Критериями отбора в основную группу были: наличие на момент обследования маточного кровотечения; возраст от 13 до 18 лет; наличие в анамнезе 3-х и более эпизодов маточного кровотечения; отсутствие анемии (гемоглобин более 120 г/л); отсутствие острых воспалительных заболеваний; в момент исследования пациентки не принимали половые стероиды.

Подтверждение у пациенток описторхоза основывалось по наличию яиц гельминта в желчи и кале, иммуноферментному определению антител (IgM и IgG) к описторхисам в сыворотке крови. В

зависимости от наличия или отсутствия у них хронического описторхоза пациентки с МК ПП были распределены на две группы:

I группа ($n = 36$): девушки с МК ПП без хронического описторхоза;

II группа ($n = 32$): девушки с МК ПП на фоне хронического описторхоза.

Оценка состояния иммунного ответа проводилась в период кровотечения. Определение общего количества лейкоцитов и подсчет их отдельных морфологических форм проводили стандартными гематологическими методами (Меньшиков В.В., 1987). Определение CD3 + -, CD4 + -, CD8 + - и CD72 + - несущих лимфоцитов проводили иммуноцитохимическим методом с использованием набора реагентов фирмы «Дако» (Дания). Определение содержания в сыворотке периферической крови основных классов иммуноглобулинов Ig A, Ig M, Ig G и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) выполняли методом радиальной иммунодиффузии по Mancini, общего Ig E — методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов согласно рекомендациям их производителя («Veda-Lab», Франция; «Вектор-бест», Россия). Определение уровня IFN γ , IL2, IL4 и IL10 в супернатантах проводили с использованием твердофазного иммуноферментного «сэндвичевого» метода. Процедуру выполнения иммуноферментного анализа проводили по инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем («Procon», Россия; «Cytimmune», США). Учет результатов иммуноферментного анализа производили с помощью фотометра для микропланшетов «Multiscan EX» («ThermoLabSystems», Финляндия) при длине волны 450 (для IFN γ , IL2 и IL4) и 490 нм (для IL10). Концентрацию цитокинов вычисляли по калибровочной кривой. Данные выражали в пг/мл.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica 5,0 для Windows. Определялись среднее арифметическое \bar{X} и ошибка среднего арифметического m . Уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей устанавливали с использованием t-критерия Стьюдента в случаях, когда распределение подчинялось нормальному закону, и непараметрического U-критерия Манна-Уитни в случаях отклонения распределений от нормального [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинического материала показал, что средний возраст пациенток с МК ПП в обеих группах составил $15 \pm 1,2$ лет. Различия в сроке наступления менархе ($12,8 \pm 0,4$ года) не наблюдалось. У пациенток с описторхозом кровотечения в 80 % случаев носили рецидивирующий характер, у подростков без описторхоза рецидивы отмечены только в 28 %. На фоне хронического описторхоза маточные кровотечения были более обильными и длительными, в среднем составляли 21 ± 3 день. У девушек без описторхоза продолжительность кровотечения составляла 14 ± 2 дней. Гиперплазия эндометрия (по

УЗИ толщина эндометрия составляла от 12 до 25 мм) у пациенток с описторхозом выявлена в 96 % случаев, а у девушек без инвазии — в 42 % ($p < 0,03$).

В контрольной группе средний возраст девушек был $14,8 \pm 0,2$ года, возраст менархе — $13,2 \pm 0,3$ года. На момент исследования менструальный цикл был через $28 \pm 1,2$ дня по 4 ± 1 дней, кровянистые выделения были умеренными по количеству и безболезненными.

Определение количества лимфоцитов, несущих поверхностные маркеры клеточной дифференцировки, установило, что относительное и абсолютное содержание Т-лимфоцитов, идентифицируемых как CD3 + -позитивные клетки, у здоровых девушек составляло $64,26 \pm 3,12$ % и $(1,38 \pm 0,15) \times 10^9$ /л соответственно. При этом абсолютное и относительное количество CD4-положительных лимфоцитов в контрольной группе соответствовало значениям $40,12 \pm 3,22$ % и $(0,70 \pm 0,08) \times 10^9$ /л. Процентное содержание CD8 + -лимфоцитарных клеток регистрировалось на уровне $25,06 \pm 1,24$ %, что в абсолютных величинах составляло $(0,44 \pm 0,02) \times 10^9$ /л. Иммунорегуляторный индекс (CD4 + / CD8 +) определялся на уровне $1,52 \pm 0,14$. Популяция В-лимфоцитов (CD72 +) в периферической крови здоровых девушек составляла $14,21 \pm 1,06$ % клеток, что в абсолютных числах соответствовало $(0,36 \pm 0,08) \times 10^9$ /л.

Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода продемонстрировали поляризацию иммунного ответа в направлении Th2-пути. Указанный феномен выражается в значительном снижении процентного содержания CD4 + -клеток, проявляющих хелперную активность, как у пациенток с МК ПП без ХО, так и у больных с наличием описторхоза по сравнению со значениями аналогичных параметров у здоровых девушек ($28,14 \pm 2,41$ % ($p < 0,05$) и $20,24 \pm 1,62$ % ($p < 0,05$), соответственно). Напротив, численность цитотоксических Т-лимфоцитов, несущих поверхностные молекулы CD8, достоверно возрастала ($p < 0,05$), достигая значений $33,25 \pm 3,16$ % клеток от численности общей популяции лимфоцитов у пациенток без ХО и $39,21 \pm 2,76$ % — у пациенток с описторхозом. Соответственно относительно контрольного показателя ($p < 0,05$) снижались значения иммунорегуляторного индекса. Интерпретируя данные результаты, нельзя не отметить, что более выраженные изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов регистрировались у пациенток с МК ПП, протекающих на фоне ХО. На вовлечение В-звена в иммунный ответ указывало статистически значимое повышение ($p < 0,01$) по сравнению с таковым в группе контроля абсолютного числа CD72-позитивных лимфоцитарных клеток у обследованных пациенток с МК ПП как без, так и с наличием описторхоза (табл. 1).

При МК ПП без ХО имело место усиление синтеза Ig классов G и E, кроме Ig A и M. В группе пациенток с описторхозом зарегистрировано повы-

шение уровня всех иммуноглобулинов. Уровень ЦИК у девушек без описторхоза варьировал в пределах нормальных значений и достоверно ($p > 0,05$) не отличался от контрольного показателя. У пациенток с МК ПП на фоне ХО выявлено повышение количества ЦИК ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таким образом, результаты исследования субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при МК ПП на фоне описторхоза демонстрируют факт нарушения функционирования клеточного звена иммунитета, выражающемся в изменении баланса иммуноцитов в направлении Th2-пути. Согласно современным представлениям активация Th1-лимфоцитов, сопряженная с продукцией ключевых цитокинов IFN γ и IL2, усиливает клеточный иммунитет, детерминация иммунного ответа по гуморальному типу осуществляется при

доминирующем влиянии Th2-цитокинов, дискриминантными из которых являются IL4 и IL10 [11, 13].

Как показало проведенное исследование, спонтанная и стимулированная фитогемагглютинином продукция IFN γ мононуклеарными лейкоцитами периферической крови у здоровых девушек составили $104,02 \pm 12,76$ и $272,33 \pm 22,04$ пг/мл соответственно. Индекс стимуляции продукции данного цитокина оказался равным $2,52 \pm 0,24$ усл. ед. Изучение продукции мононуклеарами IL2 в контрольной группе показало, что базальная продукция этого цитокина оказалась равной $40,62 \pm 6,34$ пг/мл, а ФГА-индуцированная – $192,20 \pm 16,42$ пг/мл. Средняя величина индекса стимуляции секреции IL2 составила $5,24 \pm 1,02$ усл. ед. Спонтанная и стимулированная продукция IL4 у здоровых девушек соответство-

Таблица 1
Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода ($\bar{X} \pm t$)

Маркеры клеточной дифференцировки		Группы обследованных		
		Контрольная группа	I группа МК ПП без ХО	II группа МК ПП с ХО
CD3+	%	$64,26 \pm 3,12$	$57,26 \pm 1,18$ $p_1 > 0,05$	$50,56 \pm 2,48$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	$\times 10^9/\text{л}$	$1,38 \pm 0,15$	$1,36 \pm 0,28$ $p_1 > 0,05$	$1,20 \pm 0,12$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
CD4+	%	$40,12 \pm 3,22$	$28,14 \pm 2,41$ $p_1 < 0,05$	$20,24 \pm 1,62$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
	$\times 10^9/\text{л}$	$0,70 \pm 0,08$	$0,54 \pm 0,16$ $p_1 < 0,05$	$0,41 \pm 0,04$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
CD8+	%	$25,06 \pm 1,24$	$33,25 \pm 3,16$ $p_1 < 0,05$	$39,21 \pm 2,76$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
	$\times 10^9/\text{л}$	$0,44 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,12$ $p_1 < 0,05$	$0,68 \pm 0,08$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Иммунорегуляторный индекс (CD4 + /CD8 +)		$1,52 \pm 0,14$	$0,74 \pm 0,08$ $p_1 < 0,05$	$0,72 \pm 0,16$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
CD72+	%	$14,21 \pm 1,06$	$15,16 \pm 2,58$ $p_1 > 0,05$	$18,62 \pm 1,36$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	$\times 10^9/\text{л}$	$0,36 \pm 0,08$	$0,56 \pm 0,12$ $p_1 < 0,05$	$0,74 \pm 0,06$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,01$

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы; p_2 – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у пациенток с МК ПП без ХО.

Таблица 2
Показатели гуморального звена иммунитета у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода ($\bar{X} \pm t, p$)

Группы обследованных	IgA (0,8 – 4,0 г/л)	IgM (0,5 – 2,0 г/л)	IgG (5,3 – 16,5 г/л)	IgE (МЕ/мл)	ЦИК (усл. ед. 40–100)
Контрольная группа	$2,62 \pm 0,24$	$1,34 \pm 0,42$	$11,20 \pm 0,14$	$96 \pm 6,24$	$40,7 \pm 2,10$
I группа МК ПП без ХО	$2,34 \pm 0,28$ $p_1 > 0,05$	$1,40 \pm 0,36$ $p_1 > 0,05$	$36,2 \pm 0,46$ $p_1 < 0,05$	$157 \pm 4,38$ $p_1 < 0,05$	$41,4 \pm 2,3$ $p_1 > 0,05$
II группа МК ПП с ХО	$4,36 \pm 0,18$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$2,84 \pm 0,22$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$48,6 \pm 0,63$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$274 \pm 6,34$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$63,3 \pm 0,47$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы; p_2 – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у пациенток с МК ПП без ХО.

вали $58,64 \pm 8,24$ и $142,04 \pm 16,14$ пк/мл, индекс стимуляции этого цитокина оказался равным $2,82 \pm 0,18$ усл. ед. Конституциональная и ФГА-индуцированная секреции мононуклеарными клетками IL10 у лиц контрольной группы оказались равными $62,18 \pm 4,62$ и $156,62 \pm 16,42$ пг/мл соответственно, индекс стимуляции продукции данного интерлейкина – $2,62 \pm 0,26$ усл. ед.

Детальное изучение цитокинпродуцирующей функции мононуклеаров периферической крови у пациенток с МК ПП позволило констатировать факт изменения изучаемых показателей. Так, в ходе исследования уровня продукции мононуклеарами IFN γ было выявлено значительное сниже-

ние его спонтанной и ФГА-стимулированной секреции по сравнению с таковыми у здоровых девушек в 1,2 раза пациенток без ХО и в 1,5 раза – с наличием описторхоза. Причем индекс стимуляции продукции IFN γ у обследованных нами пациенток соответствовал контрольным значениям. Было установлено статистически значимое ($p < 0,01$) угнетение ФГА-стимулированной продукции дискриминантного в реализации Th1-пути иммунного ответа IL2 у всех обследованных пациенток. Уровень конституционального синтеза этого интерлейкина практически не отличался от нормы. Индекс стимуляции секреции цитокина также существенно ($p < 0,01$) снижался (табл. 3).

Таблица 3
Спонтанная и ФГА-стимулированная продукция Th1-лимфоцитами периферической крови IL2 и IFN γ у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода ($\bar{X} \pm m$)

Продукция цитокина		Группы обследованных		
		Контрольная группа	I группа МК ПП без ХО	II группа МК ПП с ХО
IL2	Спонтанная, пг/мл	$40,62 \pm 6,34$	$29,65 \pm 8,42$ $p_1 > 0,05$	$24,26 \pm 12,18$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	ФГА- стимулированная, пг/мл	$192,20 \pm 16,42$	$112,46 \pm 13,46$ $p_1 < 0,01$	$94,27 \pm 8,32$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$
	Индекс стимуляции, усл. ед.	$5,24 \pm 1,02$	$2,16 \pm 0,63$ $p_1 < 0,01$	$2,26 \pm 0,28$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
IFN γ	Спонтанная, пг/мл	$104,02 \pm 12,76$	$84,62 \pm 13,15$ $p_1 < 0,01$	$74,16 \pm 2,53$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
	ФГА-стимулированная, пг/мл	$272,33 \pm 22,04$	$153,04 \pm 20,26$ $p_1 < 0,05$	$124,25 \pm 24,36$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
	Индекс стимуляции, усл. ед.	$2,52 \pm 0,24$	$2,46 \pm 0,28$ $p_1 > 0,05$	$2,66 \pm 0,27$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы; p_2 – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у пациенток с МК ПП без ХО.

Таблица 4
Спонтанная и ФГА-стимулированная продукция Th2-лимфоцитами периферической крови IL4 и IL10 у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода ($\bar{X} \pm m$)

Продукция цитокина		Группы обследованных		
		Контрольная группа	I группа МК ПП без ХО	II группа МК ПП с ХО
IL4	Спонтанная, пг/мл	$58,64 \pm 8,24$	$93,62 \pm 11,13$ $p_1 < 0,05$	$116,24 \pm 9,68$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
	ФГА-стимулированная, пг/мл	$142,04 \pm 16,14$	$202,26 \pm 18,26$ $p_1 < 0,05$	$245,42 \pm 13,18$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$
	Индекс стимуляции, усл. ед.	$2,82 \pm 0,18$	$2,30 \pm 0,26$ $p_1 > 0,05$	$2,06 \pm 0,21$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
IL10	Спонтанная, пг/мл	$62,18 \pm 6,62$	$52,12 \pm 11,14$ $p_1 > 0,05$	$96,66 \pm 8,82$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
	ФГА-стимулированная, пг/мл	$156,62 \pm 16,42$	$124,23 \pm 6,43$ $p_1 > 0,05$	$146,23 \pm 13,15$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	Индекс стимуляции, усл. ед.	$2,62 \pm 0,26$	$2,76 \pm 0,42$ $p_1 > 0,05$	$2,98 \pm 0,11$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы; p_2 – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у пациенток с МК ПП без ХО.

Нами было выявлено статистически значимое возрастание базальной и ФГА-стимулированной продукции мононуклеарами IL4, стимулирующего поляризацию Т-хелперов в направлении Th2, в анализируемых клинических группах по сравнению с контрольными значениями. Расчет индекса стимуляции продукции данного цитокина показал снижение значения этого показателя на 30 % у пациенток с МК ПП на фоне ХО. Конституциональная и индуцированная продукция иммунокомпетентными клетками IL10, а также индекс стимуляции секреции данного цитокина у пациенток с МК ПП значимых изменений по сравнению с таковыми в контрольной группе не претерпевала, в то время как при описторхозе зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) увеличение изучаемого цитокина (табл. 4).

Таким образом, проведенное нами исследование позволило выявить нарушение иммунного ответа при МК ПП на фоне описторхоза, что характеризовалось дефектом Т-клеточного звена иммунитета и активацией гуморального иммунитета (повышение продукции иммуноглобулинов и ЦИК), следствием которого, вероятно, явился выявленный дисбаланс продукции цитокинов с про- (IL2, INF γ) и противовоспалительными (IL4, IL10) свойствами. У пациенток с описторхозом зарегистрировано значительное угнетение продукции мононуклеарами IL2, а также провоспалительного цитокина — INF γ . При этом продукция цитокинов Th-2 пути иммунного ответа — IL4 и IL10 увеличивалась.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков / Е.А. Богданова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — 332 с.
2. Гарден А.С. Детская и подростковая гинекология / под ред. А.С. Гарден, Т.М. Глыбинной; пер. с англ. — М.: Медицина, 2001. — С. 149—155.
3. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков / Ю.А. Гуркин. — СПб.: Фолиант, 2002. — С. 193—226.
4. Диагностика и лечение ювенильных маточных кровотечений: методические рекомендации / сост. В.Ф. Коколина. — М., 1999. — 32 с.
5. Калюжина М.И. Резидуальный описторхоз. / М.И. Калюжина, О.В. Калюжин, В.В. Калюжин и др. — М., 2004. — 212 с.
6. Клинические особенности рецидивирующих маточных кровотечений / С.И. Зудикова // Сборник науч. трудов IV Всеросс. конф. по детской и подростковой гинекологии, г. Москва, 2000. — М., 2000. — С. 59—60.
7. Кучумова О.Ю. Особенности иммунного статуса у пациенток с ювенильными маточными кровотечениями / О.Ю. Кучумова // Репродуктивное здоровье детей и подростков: Сборник научных тезисов конференции. — Барнаул, 2004. — С. 188—190.
8. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. — М.: Высш. шк., 1980. — 298 с.
9. Поляков В.Е. Описторхоз у детей и подростков / В.Е. Поляков // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2003. — № 1. — С. 52—56.
10. Ройт А. Иммунология. Пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. — М.: Мир, 2000. — 582 с.
11. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 16—21.
12. Уварова Е.В. Маточные кровотечения пубертатного периода / Е.В. Уварова, Н.М. Веселова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2005. — № 3. — С. 30—37.
13. Хаитов Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. — М.: «Медицина», 2000. — 432 с.
14. Chen В.Н. Disfunctional uterine bleeding / В.Н. Chen, L.C. Giudice // West. J. Med. — 2004. — V. 169. — P. 280—284.
15. Sirisinha S. Immunodiagnosis of opisthorchiasis / S. Sirisinha, R. Chawengkirttikul, R. Sermiswan // South. Asian J. Trop. Med. Public Health. — 1991. — Vol. 22, Suppl. — P. 179—183.