

УРОВНИ ЦИТОКИНОВ В ВЕНОЗНОЙ И ПУПОВИННОЙ КРОВИ У ЖЕНЩИН С ПРИЗНАКАМИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ботвиньева И.А.¹, Ренге Л.В.¹, Зорина В.Н.²,
Зорина Р.М.², Полукаров А.Н.¹, Баженова Л.Г.²

¹ Медицинское бюджетное лечебно-профилактическое учреждение «Зональный перинатальный центр», г. Новокузнецк, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия

Резюме. Изучено содержание интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10), интерлейкина-18 (IL-18), рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL-1ra), фактора некроза опухоли (TNF α) в сыворотке крови беременных женщин (38-40 недель) и в пуповинной сыворотке при многоводии и наличии в крови антител класса G к *C. trachomatis* в низких титрах (1:20, 1:40). Показано, что при рождении ребенка с высокой оценкой по шкале Апгар (≥ 8 баллов) в пуповинной сыворотке повышено содержание TNF α , IL-6, IL-8 и IL-10, а в крови матери до родов увеличено содержание TNF α по сравнению с контрольной группой. При рождении ребенка с низкой оценкой по Апгар (< 7 баллов) в пуповинной сыворотке повышены концентрации TNF α , IL-6 и IL-10, а в крови матери до родов достоверно выше средние уровни TNF α , IL-6, IL-10 и IL-1ra. Таким образом, уровни цитокинов в крови матери до родов и в пуповинной сыворотке плода при беременности на фоне носительства антител к *C. trachomatis* и многоводия в определенной степени взаимосвязаны с наличием признаков внутриутробной инфекции у новорожденного. Однако высокая индивидуальная вариабельность показателей не позволяет рекомендовать их в качестве самостоятельных диагностических критериев.

Ключевые слова: *Chlamydia trachomatis*, антитела класса G, беременность, многоводие, внутриутробная инфекция, цитокины

Адрес для переписки:

Зорина Вероника Николаевна
д.б.н., старший научный сотрудник НИЛ
иммунологии
ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный
институт усовершенствования врачей»
654005, Россия, Кемеровская обл., г. Новокузнецк,
пр. Строителей, 5.
Тел.: 8 (3843) 45-84-18.
E-mail: macroglobulin@yandex.ru

Авторы:

Ботвиньева И.А. — заведующая клинко-
диагностической лабораторией МБЛПУ «Зональный
перинатальный центр», г. Новокузнецк
Ренге Л.В. — к.м.н., заместитель директора по
акушерству и гинекологии МБЛПУ «Зональный
перинатальный центр», г. Новокузнецк
Зорина В.Н. — д.б.н., старший научный сотрудник
НИЛ иммунологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий
государственный институт усовершенствования
врачей» Минздрава России, г. Новокузнецк
Зорина Р.М. — д.б.н., ведущий научный сотрудник
НИЛ иммунологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий
государственный институт усовершенствования
врачей» Минздрава России, г. Новокузнецк
Полукаров А.Н. — к.м.н., директор МБЛПУ «Зональный
перинатальный центр», г. Новокузнецк
Баженова Л.Г. — д.м.н., заведующая кафедрой
акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий
государственный институт усовершенствования
врачей» Минздрава России, г. Новокузнецк

Поступила 01.12.2012

Отправлена на доработку 29.01.2013

Принята к печати 30.01.2013

CYTOKINE LEVELS IN MATERNAL BLOOD AND UMBILICAL CORD SERA FROM WOMEN WITH SYMPTOMS OF INTRAUTERINE INFECTION

**Botvin'eva I.A.^a, Renge L.V.^a, Zorina V.N.^b, Zorina R.M.^b,
Polukarov A.N.^a, Bazhenova L.G.^b**

^a Zonal Perinatal Center, Novokuznetsk, Russian Federation

^b Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Education, Novokuznetsk, Russian Federation

Abstract. We had investigated serum levels of IL-6, IL-8, IL-10, IL-1ra and TNF α in peripheral blood of pregnant women at the terms of 38 to 40 weeks with polyhydramnios and serum IgG antibodies specific for *Chlamydia trachomatis* (titers of 1:20 to 1:40). Same parameters were tested in umbilical cord blood sera, obtained at delivery. We had found high levels of TNF α , IL-6, IL-8, IL-10 in sera from umbilical cord blood, and increased levels of TNF α in maternal sera before delivery in a group of women with high Apgar scores of their children (≥ 8 points), in comparison with control group. High levels of TNF α , IL-6, IL-10 in sera from umbilical cord and increased serum concentrations of IL-6, IL-10, IL-1ra and TNF α before delivery were evaluated in group of women with circulating antibodies against *C. trachomatis* during pregnancy and with low degrees of newborn children (< 7 by Apgar score). We suggest that high cytokine levels in maternal blood and in sera of umbilical cord blood from women with polyhydramnios and circulating antibodies against *C. trachomatis* sufficiently correlate with high clinical risk of intrauterine infection in newborns. However, high inter-individual variability of the cytokine parameters does not permit their usage as independent diagnostic criteria. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 3, pp 277-282)

Keywords: *Chlamydia trachomatis*, IgG antibodies, pregnancy, polyhydramnion, intrauterine infection, cytokines

Address for correspondence:

Zorina Veronika N.

PhD, MD, Senior Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Education
654005, Russian Federation, Kemerovo Region, Novokuznetsk, Stroiteley pr., 5.
Phone: 7 (3843) 45-84-18.
E-mail: macroglobulin@yandex.ru

Authors:

Botvin'eva I.A., Chief Laboratory of Clinical Diagnostics, Zonal Perinatal Center, Novokuznetsk
Renge L.V., PhD (Medicine), Deputy Director, Zonal Perinatal Center, Novokuznetsk
Zorina V.N., PhD, MD (Biology), Senior Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Education, Novokuznetsk
Zorina R.M., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Education, Novokuznetsk
Polukarov A.N., PhD (Medicine), Director, Zonal Perinatal Center, Novokuznetsk
Bazhenova L.G., PhD, MD (Medicine), Chief, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Education, Novokuznetsk

Received 01.12.2012

Revision received 29.01.2013

Accepted 30.01.2013

Введение

В структуре смертности новорожденных инфекционная патология является определяющей причиной: от 11 до 45% случаев, при этом мертворождаемость достигает 16% [2]. Необходимо учитывать, что большая часть заболеваний беременных, приводящих к внутриутробному инфицированию плода, протекает в субклинической форме, что значительно затрудняет диагностику данной патологии в антенатальном периоде. Кроме того, вследствие многофакторного воздействия инфекционного агента на плод, отсутствует выраженная коррелятивная взаимосвязь между тяжестью инфекционно-воспалительного заболевания матери и степенью поражения плода: легкая малосимптомная или бессимптомная инфекция у матери может вызвать тяжелые инфекционные поражения в плаценте и у плода вплоть до его гибели [2]. Одним из симптомов развития внутриутробного инфицирования плодного яйца после перенесенной или персистирующей инфекции может являться многоводие [4, 5], однако специфических маркеров, позволяющих при многоводии адекватно определить наличие внутриутробной инфекции и оценить состояние плода до родов, на сегодняшний день не существует.

Урогенитальная инфекция у матери вызывает антигенную стимуляцию иммунной системы плода, приводя к активации клеточного и гуморального иммунитета с недостаточностью эффекторных механизмов иммунного ответа у новорожденного, что является одним из патогенетических механизмов развития инфекционно-воспалительных заболеваний в неонатальном периоде [1]. При воспалительном иммунном ответе на хламидийную инфекцию ключевую роль играют цитокины, которые не влияют непосредственно на хламидии, но, изменяя метаболизм клетки-хозяина, интерферируют с процессами нормального внутриклеточного развития хламидий. Цитокины являются медиаторами межклеточных взаимодействий, оказывают плеiotропные биологические эффекты на различные типы клеток, главным образом участвуя в формировании и регуляции защитных реакций иммунной системы [3]. С участием цитокинов происходит развитие любого воспалительного процесса, поэтому результаты их количественного определения могут иметь большую клиническую значимость при оценке активности патологических процессов, в диагностике заболеваний и определении тяжести их течения, при мониторинге эффективности проводимого лечения, а также прогнозировании исхода болезни [6].

Цель настоящего исследования состояла в изучении содержания ряда цитокинов в венозной и пуповинной крови у женщин с признаками внутриутробной инфекции на фоне носительства антител класса G к *Chlamydia trachomatis*

(*C. trachomatis*) в низких титрах без клинической симптоматики заболевания для оценки эффективности их использования в пренатальном прогнозе состояния новорожденного.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили клиничко-лабораторные данные 75 беременных, в сроках гестации 38-40 недель, поступивших в родильное отделение клинического родильного дома МБЛПУ «Зональный перинатальный центр» г. Новокузнецка. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых беременных женщин с отсутствием отклонений в развитии плода, благоприятным исходом родов для плода (8-9 баллов по шкале Апгар) и физиологическим течением раннего неонатального периода. Основную группу составили 55 женщин с многоводием из группы риска по развитию внутриутробного инфицирования плода с наличием антител класса G к *Chlamydia trachomatis* в титре 1:20, 1:40 (во время беременности специфическое лечение не проводилось). Диагноз «многоводие» определялся на основании ультразвукового исследования в сроках гестации 20-22 недели и 38-40 недель. Все женщины наблюдались в женских консультациях, беременность протекала без осложнений.

По данным ретроспективного анализа, все беременные основной группы были разделены на 2 подгруппы: 1 подгруппа (n = 25) — с благоприятным перинатальным исходом родов для плода (8-9 баллов по шкале Апгар) и 2 подгруппа (n = 30) — с неблагоприятным перинатальным исходом родов для плода (менее 7 баллов по шкале Апгар и у всех диагностирована внутриутробная инфекция (ВУИ) различной степени тяжести) и патологическим течением раннего неонатального периода.

Помимо сыворотки крови, полученной от беременных в сроке гестации 38-40 недель, исследовалась пуповинная сыворотка плода, полученная при родах.

Концентрацию цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10), интерлейкина-18 (IL-18), а также рецепторного антагониста интерлейкина-1 β (IL-1ra), исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием сертифицированных коммерческих наборов реагентов (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Детекцию проводили на фотометре «Bio-Rad» (США).

Для статистической обработки полученных данных применяли пакет прикладных программ «Instat 2.0» (Sigma, США). Статистически достоверными считали различия между группами $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные данные приведены в таблице 1. В сыворотке крови беременных женщин 1-й

подгруппы было зафиксировано достоверное повышение концентраций $TNF\alpha$. При этом содержание IL-8, IL-6, IL-18, IL-10, IL-1ra было сопоставимым со здоровыми беременными женщинами контрольной группы. Во 2-ой подгруппе женщин, родивших детей с признаками ВУИ, также было выявлено статистически значимое повышение уровней $TNF\alpha$, но, помимо этого, было слабодостоверно увеличено содержание IL-6, IL-10, приближалось к достоверному увеличению уровней IL-1ra. Необходимо отметить, что индивидуальная вариабельность показателей у беременных женщин, в крови которых обнаруживались антитела класса G к *C. trachomatis*, была значительно выше, чем в контрольной группе: различия концентраций цитокинов в сыворотке крови в некоторых случаях были 10-ти и даже 100 кратными, при сходной оценке новорожденного по шкале Апгар.

Несколько другая картина наблюдалась при подсчете данных, полученных при анализе пуповинной сыворотки, полученной в родах. Индивидуальная вариабельность показателей и в этом

случае была выше в группе новорожденных, рожденных от женщин – носительниц IgG антител к *C. trachomatis*, по сравнению с контролем, однако она не помешала выявить достоверное повышение уровней $TNF\alpha$, IL-8, IL-6, IL-10 у детей из 1-й подгруппы, а также значимое увеличение $TNF\alpha$, IL-6, IL-10 в подгруппе детей с признаками ВУИ (подгруппа 2), в сравнении с показателями детей, рожденных в контрольной группе. Обращало на себя внимание, что повышение концентраций $TNF\alpha$ и IL-8 было несколько более выраженным у детей в 1-й подгруппе.

Сравнение содержания цитокинов в сыворотке крови у беременных и их концентраций в пуповинной сыворотке выявило некоторые различия. В частности, в контрольной группе уровни IL-6 и IL-18 были достоверно выше в сыворотке крови беременных, по сравнению с пуповинной кровью новорожденных. У женщин, имевших IgG-антитела к *C. trachomatis* в циркуляции, но родивших здорового ребенка (подгруппа 1), уровни IL-18 также были достоверно выше, однако уровни IL-6 были сопоставимыми с их содержа-

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ЦИТОКИНОВ В ВЕНОЗНОЙ И ПУПОВИННОЙ КРОВИ У ЖЕНЩИН С ПРИЗНАКАМИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ, ИМЕЮЩИХ IgG-АНТИТЕЛА К *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* (M \pm m)

Цитокины	Тип анализируемого образца	Контрольная группа	ОБЩАЯ ГРУППА: Многоводие и наличие IgG к <i>Chlamydia trachomatis</i> при беременности	
			ПОДГРУППА 1: рождение здоровых детей (Апгар ≥ 8)	ПОДГРУППА 2: рождение детей с ВУИ (Апгар ≤ 7)
$TNF\alpha$	Сыворотка крови до родов	1,3 \pm 0,6	7,8 \pm 2,5 $p_1 = 0,0418$	8,1 \pm 2,2 $p_1 = 0,0218$
	Пуповинная сыворотка	1,4 \pm 0,2	23,5 \pm 8,3 $p_1 = 0,0206$ $p_2 = 0,0272$	10,4 \pm 3,5 $p_1 = 0,0342$
IL-6	Сыворотка крови до родов	546,7 \pm 113,5	877,3 \pm 313,7	1330,6 \pm 317,6 $p_1 = 0,0446$
	Пуповинная сыворотка	178,4 \pm 47,9 $p_2 = 0,0054$	958,0 \pm 274,5 $p_1 = 0,0120$	888,2 \pm 220,0 $p_1 = 0,0116$
IL-8	Сыворотка крови до родов	4073,9 \pm 862,4	3265,4 \pm 695,6	5995,6 \pm 1171,1
	Пуповинная сыворотка	2536,1 \pm 771,1	6179,1 \pm 1367,1 $p_1 = 0,0428$	4363,5 \pm 1075,3
IL-10	Сыворотка крови до родов	9,4 \pm 1,9	25,6 \pm 7,2	25,3 \pm 5,5 $p_1 = 0,0478$
	Пуповинная сыворотка	5,7 \pm 1,4	12,5 \pm 2,4 $p_1 = 0,0302$	13,9 \pm 2,2 $p_1 = 0,0078$ $p_2 = 0,0499$
IL-18	Сыворотка крови до родов	251,1 \pm 28,5	281,0 \pm 27,2	261,2 \pm 21,8
	Пуповинная сыворотка	93,2 \pm 7,84 $p_2 = 0,0001$	125,3 \pm 14,3 $p_2 = 0,0001$	104,1 \pm 9,8 $p_2 = 0,0001$
IL-1ra	Сыворотка крови до родов	1307,0 \pm 209,2	1382,6 \pm 159,6	2334,7 \pm 529,4 $p_1 = 0,0683$
	Пуповинная сыворотка	1435,1 \pm 244,7	2876,8 \pm 685,5	2292,1 \pm 628,4

Примечание. p_1 – достоверность отличий от контрольной группы; p_2 – достоверность различий между содержанием в крови до родов и в пуповинной сыворотке.

нием в пуповинной сыворотке. Дополнительно установлено более высокое содержание в пуповинной сыворотке $\text{TNF}\alpha$. У женщин, родивших ребенка с признаками ВУИ, концентрации IL-18 в сыворотке крови также были достоверно выше, чем в пуповинной сыворотке, в которой, в отличие от вышеописанных групп, было достоверно более низкое содержание IL-10 , чем в крови беременных женщин.

Необходимо отметить, что клинически в первой подгруппе период новорожденности протекал без осложнений у 54% новорожденных, у 31% диагностирована физиологическая желтуха. Патологоанатомический диагноз при исследовании плаценты во всех случаях показал два варианта: зрелая плацента и вторичная хроническая плацентарная недостаточность. Во вторую подгруппу вошли только те женщины, у которых при рождении ребенка диагностировалась ВУИ, впоследствии подтвержденная гистологическими исследованиями плаценты и клиническим течением раннего неонатального периода. Патологоанатомический диагноз при исследовании плаценты выявил различные варианты воспалительных процессов в плаценте: восходящая инфекция 1-й степени, серозный и серозно-гнойный хориоамнионит, патологическая незрелость плаценты и вакуолизация париетального пространства, хроническая плацентарная недостаточность, в стадии декомпенсации.

Обобщая результаты исследования, можно заключить, что наличие антител класса G к *Chlamydia trachomatis*, несомненно, связано с изменениями уровней изученных цитокинов в циркуляции, даже в случае рождения здорового ребенка (подгруппа 1), однако выраженность данных изменений варьирует в очень широких пределах. Так, в отдельных случаях мы могли наблюдать 10-ти и даже 100-кратные различия в содержании отдельных цитокинов в пределах одной подгруппы у женщин, имевших сходный титр антител в циркуляции, сходные особенности течения беременности и родивших детей со сходной оценкой по шкале Апгар. Однако наиболее выраженные различия уровней изученных показателей в сыворотке крови были у беременных с антителами класса G к *Chlamydia trachomatis* в титрах 1:20-1:40 в циркуляции и родивших детей с признаками ВУИ. В этой подгруппе было выявлено как большее количество значимых различий в среднестатистических показателях, так и большее количество женщин, отличающихся высокими показателями в случаях, где среднестатистические значения не отличались достоверно от контроля.

Общеизвестно, что высокие уровни провоспалительных цитокинов, как следствие дисбаланса протективных и фетотоксических факторов, угнетают нормальное развитие фетоплацентарного комплекса, вне зависимости от инициирующей причины. В частности, гиперсинтез провоспалительных цитокинов может приводить к тромбозам

и ишемическим некрозам в структуре фетоплацентарных тканей, а недостаточное поступление в кровоток цитокинов, обладающих ограничивающим действием в отношении воспалительных реакций, усугубляет тяжесть патологического состояния [7, 8]. Установлено, что для децидуальной оболочки при нормально протекающей беременности характерна секреция цитокинов Th2-типа (IL-4 , IL-5 , IL-10). Цитокины Th1-типа (IL-2 , $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$) нарушают развитие эмбриона и рост трофобласта [7]. Тканевые повреждения у плода и неблагоприятный перинатальный исход также связывают и с избытком иммунорегуляторного IL-6 [9]. Вполне можно допустить, что на низкую оценку состояния плода по шкале Апгар оказывает влияние не только наличие персистирующей инфекции, но и негативное воздействие повышенных концентраций цитокинов на плод и особенно на плаценту. Однако, с другой стороны, нами выявлены и случаи рождения вполне здорового ребенка, несмотря на высокие уровни цитокинов в крови матери и пуповинной сыворотке. Таким образом, индивидуальная ответственность женщин, включая выраженность активации синтеза цитокинов в ответ на инфекционный патоген — *Chlamydia trachomatis* — и провоцируемое им вялотекущее воспаление без выраженных клинических проявлений процесса, в значительной степени различается и лишь отчасти отражается на развитии плода и его состоянии в родах. Более того, наличие антител может свидетельствовать о перенесенной ранее инфекции без наличия антигена в циркуляции, однако уровни цитокинов, судя по всему, остаются высокими еще какое-то время, учитывая наблюдаемое нами рождение детей без признаков ВУИ от женщин с высокими уровнями цитокинов и наличием антител в крови. Вследствие этого ни один из изученных цитокинов нельзя рекомендовать в качестве высокочувствительного маркера внутриутробной инфекции в пренатальном периоде.

Известно, что началу родов предшествует инфильтрация плаценты лейкоцитами и нарастание синтеза большинства провоспалительных цитокинов, в том числе плодной и децидуальной оболочками, а также шейкой матки, о чем свидетельствует повышение уровня цитокиновых мРНК в биоптатах соответствующих тканей [10]. Однако, оценивая уровни материнских и плодовых цитокинов в сыворотке крови, мы не выявили подобных различий у здоровых женщин. Более того, содержание IL-6 и IL-18 в крови здоровых матерей при обследовании до родов было в среднем выше, чем в пуповинной сыворотке. При наличии IgG антител к *Chlamydia trachomatis* в циркуляции при беременности, данная тенденция сохранялась лишь в отношении IL-18 . При этом выявлялись значимо высокие концентрации $\text{TNF}\alpha$ в пуповинной крови при рождении

здоровых детей (подгруппа 1), а при рождении детей с признаками ВУИ дополнительно был снижен уровень IL-10 на фоне не различающегося содержания IL-6. В то же время концентрации IL-10, IL-6, TNF α , а в подгруппе 1 (8-9 баллов по Апгар) еще и IL-8 в пуповинной сыворотке детей, рожденных от женщин с антителами класса G к *Chlamydia trachomatis*, были статистически достоверно выше, чем у здоровых детей, рожденных от здоровых женщин контрольной группы.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют предположить, что активация синтеза цитокинов при носительстве антител к данному патогену носит системный характер, не усиливается значительно перед родами и не связана напрямую с их исходом для плода. При этом зависимость их содержания от наличия IgG антител к *Chlamydia trachomatis* гораздо в большей степени выражена в пуповинной сыворотке, нежели в общем пуле в циркуляции.

Список литературы

1. Бочарова И.И., Аксенов А.Н., Башакин Н.Ф., Троицкая М.В., Лебедева Е.А., Котов Ю.Б. Итоги и перспективы научных исследований по проблеме внутриутробной инфекции новорожденных // Российский вестник акушера-гинеколога. — М., 2007. — Т. 7, № 5. — С. 60-63.
2. Боровкова Е., Сидорова И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 2. — С. 20-24.
3. Гизингер О.А., Долгушин И.И. Система провоспалительных цитокинов в цервикальном секрете у женщин с урогенитальным хламидиозом // Цитокины и воспаление. 2006. — Т. 5, № 4. — С. 13-16.
4. Орджоникидзе Н.В., Ушницкая Е.К. Диагностика внутриутробной инфекции // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 5. — С. 12-14.
5. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Мельникова Н.И., Острейков И.Ф. Внутриутробная инфекция: современное состояние проблемы // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 3. — С. 27-32.
6. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Справочник по клинической иммунологии. — Ростов-на-Дону, 2005. — С. 448.
7. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., Черданцева Г.А. Оценка продукции цитокинов при беременности, осложненной угрозой прерывания в первом триместре // Фундаментальные исследования. — 2005. — № 5 — С. 96-98.
8. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., Черданцева Г.А., Черешнев В.А. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 3-8.

Ссылки 9-10 см. в References (смр. 282). See References for numbers 9-10 at p. 282.

References

1. Bocharova I.I., Aksenov A.N., Bashakin N.F., Troitskaya M.V., Lebedeva E.A., Kotov Yu.B. Itogi i perspektivy nauchnykh issledovaniy po probleme vnutriutrobnoy infektsii novorozhdennykh [Researches into intrauterine infection in the newborn: results and prospects]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa — Russian Journal for Obstetrician-Gynecologist*, 2007, vol. 7, no. 5, pp. 60-63.
2. Borovkova E., Sidorova I. Vzaimodeystvie vozbuditeley infektsii s organizmom beremennoy kak faktor riska vnutriutrobnogo infitsirovaniya ploda [The interaction between infectious agents and the organism of pregnant women as a risk factor of intrauterine fetal infection]. *Akusherstvo i ginekologiya — Obstetrics and Gynecology*, 2005, no. 2, pp. 20-24.
3. Gizinger O.A., Dolgushin I.I. Sistema provospalitel'nykh tsitokinov v tservikal'nom sekrete u zhenshchin s urogenital'nym khlamidiozom [Cervical secretions antiinflammatory cytokines system in females with congenital chlamydiosis]. *Tsitokiny i vospalenie — Cytokines and Inflammation*, 2006, no. 4, pp. 13-16.
4. Ordzhonikidze N.V., Ushnitskaya E.K. Diagnostika vnutriutrobnoy infektsii [Diagnosis of intrauterine infection]. *Akusherstvo i ginekologiya — Obstetrics and Gynecology*, 2008, no. 5, pp. 12-14.
5. Podzolkova N.M., Skvortsova M.Yu., Mel'nikova N.I., Ostreykov I.F. Vnutriutrobnaya infektsiya: sovremennoe sostoyanie problemy [Intrauterine infection: state-of-the-art]. *Akusherstvo i ginekologiya — Obstetrics and Gynecology*, 2009, no. 3, pp. 27-32.
6. Sizyakina L.P., Andreeva I.I. Spravochnik po klinicheskoy immunologii [Handbook of Clinical Immunology]. *Rostov-on-Don*, 2005, p. 448.
7. Chistyakova G.N., Gazieva I.A., Remizova I.I., Cherdantseva G.A. Otsenka produktsii tsitokinov pri beremennosti, oslozhnennoy ugrozoy preryvaniya v pervom trimestre [The evaluation of cytokines production by the threatened abortion in first trimester of pregnancy]. *Fundamental'nye issledovaniya — Journal of Fundamental Research*, 2005, no. 5, pp. 96-98.
8. Chistyakova G.N., Gazieva I.A., Remizova I.I., Cherdantseva G.A., Chereshnev V.A. Otsenka tsitokinovogo profilya pri fiziologicheskoy i patologicheskoy protekayushchey beremennosti [Evaluation of cytokine profile in physiologic and pathologic proceeding pregnancy]. *Tsitokiny i vospalenie — Cytokines and Inflammation*, 2007, vol. 6, no. 1, pp. 3-8.
9. James D.K. High Risk Pregnancy: Mamagement Options (Hardcover). 3rd ed. *Philadelphia: Elsevier Inc.*, 2006, pp. 590-591.
10. Osman I., Young A., Ledingham M.A., Thomson A.J., Jordan F., Greer I.A., Norman J.E. Leukocyte density and proinflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol. Hum. Reprod.*, 2003, vol. 9, pp. 41-45.