

# ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

УДК 618.3–06:611.013.8:577.352.3:616–001.48:612.017.1]–078.33 (045)

Оригинальная статья

## ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ МЕМБРАН, ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

**А. В. Михайлов** — ГУЗ Перинатальный центр Саратовской области, главный врач, доктор медицинских наук, профессор; **Л. И. Дятлова** — ГУЗ Перинатальный центр Саратовской области, заведующая отделением патологии беременности, кандидат медицинских наук; **Н. П. Чеснокова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры патологической физиологии им. акад. А. А. Богомольца, профессор, доктор медицинских наук; **Е. В. Понукалина** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры нормальной физиологии им. И. А. Чувешского, профессор, доктор медицинских наук; **Т. Н. Глухова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, доцент, доктор медицинских наук.

### CHANGES OF CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS BLOOD WITH PREMATURE RUPTURE OF AMNIOTIC MEMBRANES AND THEIR PATHOGENIC SIGNIFICANCE

**A. V. Mikhaylov** — Head Physician of Saratov Perinatal Center, Professor, Doctor of Medical Science; **L. I. Dyatlova** — Saratov Perinatal Center, Head of Department of Pathology of Pregnancy, Candidate of Medical Science; **N. P. Chesnokova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **E. V. Ponukalina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Normal Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **T. N. Glukhova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 9.04.2013 г.

Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

**Михайлов А. В., Дятлова Л. И., Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Глухова Т. Н.** Закономерности изменений цитокинового профиля крови при преждевременном разрыве околоплодных мембран, их патогенетическая значимость // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 225–229.

**Цель:** патогенетическое обоснование новых диагностических и прогностических критериев оценки течения беременности по показателям цитокинового профиля крови. **Материал и методы.** Проведен анализ содержания в крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов крови у 50 беременных с преждевременным излитием околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели, находившихся на стационарном лечении в отделении патологии беременности ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области» в 2012 г. Использован метод твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). **Результаты.** При проведении клинико-лабораторного обследования обнаружено возрастание в крови уровня IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  при одновременном снижении содержания IL-4, IL-10. **Заключение.** Манифестирующим признаком возможности дородового излития околоплодных вод и прерывания беременности в сроки гестации 22–34 недели является сочетанное увеличение в крови беременной уровня IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-2 при одновременном снижении содержания IL-10, IL-4, что свидетельствует о необходимости мониторинга содержания этих цитокинов в крови для диагностики и прогнозирования развития беременности.

**Ключевые слова:** цитокины, беременность, преждевременные роды, околоплодные воды.

**Mikhaylov A. V., Dyatlova L. I., Chesnokova N. P., Ponukalina E. V., Glukhova T. N.** Changes in the cytokine profile of patients blood with premature rupture of amniotic membranes and their pathogenic significance // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 225–229.

**Purpose:** Pathogenetic study of new diagnostic and prognostic criteria for evaluation of pregnancy in terms of the cytokine profile of blood. **Materials and methods:** The analysis of anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines in the blood of 50 pregnant women with preterm rupture of membranes in gestation of 22–34 weeks, who were treated at the Department of Pathology in pregnancy of Saratov Perinatal Center in 2012, was performed. The method of enzyme linked immunosorbent assay using test systems «Vector — Best» (Novosibirsk, Russia). **Results:** Clinical and laboratory examination revealed an increase levels of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , while reducing the content of IL-4, IL-10 in blood. **Conclusion:** Manifest signs of possibility of prenatal rupture of membranes and premature labour in 22–34 weeks gestation are combined with increasing of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-2 and with decreasing of IL-10, IL-4 level in the blood, which indicates the need for monitoring the content of these cytokines in the blood for the diagnosis and prognosis of pregnancy.

**Key words:** cytokines, pregnancy, preterm delivery, premature rupture of amniotic membranes.

**Введение.** Угроза прерывания беременности, развитие преждевременных родов — одна из острых проблем акушерства и гинекологии.

В настоящее время очевидно многообразие этиологических факторов невынашивания беремен-

ности, включающих нарушения вегетативной и гормональной регуляции сократительной способности миометрия, аномалии развития матки, осложнения течения беременности в виде гестоза, предлежания плаценты, многоплодия и многоводия и т.д. Важная роль в инициации преждевременных родов принадлежит таким видам экстрагенитальной патологии, как железодефицитная анемия, хронические заболевания почек, эндокринопатии и др. Среди наиболее

**Ответственный автор** — Понукалина Елена Вячеславовна  
Адрес: 410012, Саратов, ГСП, ул. Б. Казачья, 112.  
Тел.: (845-2) 66-97-44.  
E-mail: e.ponukalina@yandex.ru

## Уровень цитокинов в крови беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод

Уровень цитокинов в крови (пг/мл)	Группа контроля (пациентки с физиологически протекающей беременностью, n=20)	Основная группа (беременные с родовым излитием околоплодных вод при сроке 22–34 недели гестации, n=50)	
	M±m	M±m	P
IL-1β	0±0	0,1±0,001	
IL-6	0,1±0,001	0,9±0,05	<0,001
IL-8	4,87±1,2	42,4±2,8	<0,001
TNF-α	0,02±0,002	1,06±0,01	<0,001
IL-2	0,072±0,01	1,34±0,03	<0,001
IL-4	5,04±0,30	3,7±0,28	<0,01
IL-10	3,37±0,3	1,8± 0,2	<0,001

Примечание: P рассчитано по отношению к показателям группы пациенток с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

распространенных причин, приводящих к развитию клинической картины угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, гипоксии плода, ведущая роль принадлежит урогенитальной инфекции, в частности воспалительным процессам бактериально-вирусной природы [1, 2].

Особенностью этиологической структуры бактериально-вирусных заболеваний в акушерстве является формирование различных ассоциаций возбудителей [3]. Остановливаясь на динамике причинно-следственных отношений в патогенезе акушерской патологии, следует отметить, что действие различных факторов экзогенной или эндогенной природы, инициирующих угрозу прерывания беременности, безусловно, не ограничивается манифестирующим симптомом — преждевременным излитием околоплодных вод, а приводит к формированию типовых альтеративно-деструктивных процессов в системе «мать — плацента — плод», активации моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной систем, сдвигам цитокинового профиля крови.

К настоящему моменту не систематизированы сведения относительно патогенетической, диагностической и прогностической значимости нарушений цитокинового профиля при родовом отхождении околоплодных вод в сроки гестации, составляющие 22–34 недели беременности.

**Цель:** изучение содержания в крови цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α) у пациенток с преждевременным отхождением околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели для патогенетического обоснования новых диагностических и прогностических критериев течения беременности.

**Материал и методы.** Под наблюдением было 50 пациенток, находившихся на обследовании и лечении в отделении патологии беременности Перинатального центра Саратовской области, беременность у которых осложнилась преждевременным отхождением околоплодных вод при сроке гестации 22–34 недели. Контрольную группу составили 20 женщин с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

Для оценки общесоматического и акушерского статуса беременных были использованы традиционные методы клинко-лабораторного обследования, а также ультразвуковое исследование с доплерометрией кровотока в системе «мать — плацента — плод».

Содержание в крови беременных цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α) определяли ме-

тодом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Математическую обработку полученных результатов проводили методом параметрической статистики на персональном компьютере с использованием программы «Statistica 6.0». Так как описание признаков соответствовало нормальному распределению, то для всех параметров определяли среднюю арифметическую (M), ошибку средней (m). Достоверность различий средних величин оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Критерий достоверности: p<0,05.

**Результаты.** Сравнительная оценка содержания в крови беременных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α) на фоне нормального физиологического течения гестационного периода, а также в группе пациенток с преждевременным отхождением околоплодных вод позволила обнаружить определенные особенности цитокинового профиля крови при физиологическом течении беременности и характерные сдвиги уровня цитокинов в крови в условиях патологии гестационного периода.

Как оказалось, нормальное течение беременности происходило на фоне отсутствия определяемого или сколько-нибудь значимого содержания в крови IL-1β и предельно низкого уровня TNF-α. При этом выявлены низкие величины IL-6 и относительно высокие показатели содержания в крови IL-4, IL-8, IL-10 (таблица).

Результаты проведенных нами исследований свидетельствовали о резком возрастании уровня IL-8 в крови беременных на фоне родового излития околоплодных вод. Согласно данным литературы, повышение уровня IL-8 в крови, как правило, ассоциируется с развитием острого или хронического воспалительного процесса.

Как известно, к цитокинам «первого поколения» относятся IL-1β, IL-6. Целью последующих исследований явилось определение содержания в крови беременных с указанной патологией гестационного процесса IL-1β-цитокина первого поколения.

Проведенные нами исследования свидетельствовали о появлении в крови значимо определяемых концентраций IL-1β на фоне родового излития околоплодных вод, в отличие от того факта, что в группе беременных с физиологическим течением гестационного периода этот цитокин не определялся.

Как указывалось ранее, к числу провоспалительных цитокинов первого поколения, наряду с IL-1β,

относится и IL-6, что определило целесообразность определения его уровня в крови беременных с исследуемой патологией гестационного периода. Полученные данные свидетельствовали о резком увеличении содержания в крови провоспалительного цитокина IL-6.

Как известно, IL-6 синтезируется разнообразными клеточными элементами моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной систем, фибробластами, эндотелиоцитами, мезенхимальными клетками. Возрастание уровня IL-6 в крови отмечено при различных формах патологии инфекционно-воспалительного характера, аллергических реакциях, эндокринопатиях, неоплазиях [4]. Индукторами выработки интерлейкина-6 являются TNF- $\alpha$  и IL-1, уровень которого в крови, как уже указывалось, значительно возрастал при дородовом излитии околоплодных вод.

Особое место среди провоспалительных цитокинов занимает такой цитокин, как фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), обладающий способностью стимулировать продукцию других провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, активировать В-зависимые и Т-зависимые иммунные реакции, оказывать неспецифическое цитотоксическое действие, вызывать расстройство коагуляционного потенциала крови и микрогемодинамики в различных органах и тканях [3, 4].

Проведенные нами исследования свидетельствовали о значительном возрастании в крови уровня TNF- $\alpha$  при изучаемой патологии беременности (см. таблицу).

Согласно данным литературы, развитие выраженного вазодилатирующего эффекта TNF- $\alpha$  при инфекционной патологии является прогностически неблагоприятным признаком, а в ряде случаев в сочетании с возрастанием IL-1 в крови свидетельствует о возможном развитии прогрессирующей гипотонии вплоть до бактериально-токсического шока.

В последующем исследовании было изучено содержание в крови пациенток IL-2. Как известно, IL-2 есть Т-клеточный фактор роста с Мм 15 кД, он играет важную роль в механизмах иммунного ответа организма, продуцируется преимущественно Th-1.

Проведенные нами исследования содержания IL-2 в крови при физиологическом течении гестационного периода свидетельствовали о наличии индуцибельного синтеза этого цитокина, на что указывало наличие определяемого и достаточно высокого уровня этого цитокина в крови.

В группе беременных с дородовым излитием околоплодных вод содержание IL-2 в крови достоверно возрастало. Анализируя значимость этого феномена, следует отметить, что IL-2 в основном обеспечивает процессы дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, повышает литическую активность Т-клеток, в меньшей степени стимулирует В-систему лимфоцитов. Выявленный нами факт возрастания уровня IL-2 на фоне дородового излития околоплодных вод свидетельствует, по всей вероятности, об активации клеточно опосредованных иммунных реакций.

Целью последующих исследований явилось определение содержания противовоспалительных цитокинов (IL-10 и IL-4) в крови беременных с указанной гестационной патологией. Результаты проведенных исследований свидетельствовали о том, что уровень IL-10 и IL-4 в крови беременных с дородовым излитием околоплодных вод снижался.

Последнее свидетельствовало о развитии дисрегуляции в лимфоидной и моноцитарно-макрофа-

гальной системе маточно-плацентарно-плодового комплекса в условиях срыва иммунологической толерантности матери против антигенов плода.

**Обсуждение.** Этиологические факторы угрозы прерывания беременности в связи с ранним дородовым излитием околоплодных вод чрезвычайно гетерогенны и могут быть связаны с развитием локальной или системной циркуляторной, гемической, тканевой гипоксии у матери или плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития плода на фоне нарушений регионарной гемодинамики, оксигенации и трофики маточно-плацентарно-плодового комплекса и с рядом других причин [1, 2, 5].

Касаясь последующих механизмов развития синдрома системного воспалительного ответа матери, или Figs-синдрома, следует отметить, что формирование таких типовых патологических процессов в системе «мать — плацента — плод», как гипоксия, воспаление, тромбоз, эмболия, ишемия, кровоизлияние, независимо от особенностей этиологических факторов, инициирующих патологию, сопровождается освобождением плазменных и клеточных медиаторов альтерации — гистамина, серотонина, гепарина, лейкотриенов, простагландинов, нейропептидов, кининов, свободных радикалов, лизосомальных ферментов [6].

Интенсивный синтез указанных медиаторов альтерации сопровождается повышением проницаемости гистогематических барьеров, в частности маточно-плацентарного, что приводит к индукции иммунного ответа матери на антигены плода с вовлечением моноцитарно-макрофагальной, лимфоидной, эндотелиальной систем, клеточных элементов соединительной ткани с развитием реакций адаптации или дезадаптации [7, 8].

Манifestирующими признаками срыва иммунологической толерантности матери против антигенов плода являются активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета, усиление индуцибельной секреции цитокинов, оказывающих аутокринное, паракринное и системное действие и соответственно регулирующих васкуляризацию, оксигенацию, трофику и дифференцировку тканей плода, тканей плаценты, регуляцию сократительной способности миометрия [1, 2, 5].

Одной из задач данного исследования являлось установление патогенетической значимости нарушения баланса цитокинов периферической крови (IL-1, IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ ) при раннем дородовом излитии околоплодных вод.

Выбор указанных цитокинов для мониторинга их содержания в крови беременных на фоне преждевременного излития околоплодных вод не является случайным. С одной стороны, такие цитокины, как IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , являются провоспалительными цитокинами, а IL-4 и IL-10 оказывают преимущественно противовоспалительный эффект. В то же время IL-4 и IL-10 продуцируются преимущественно Th-2, а IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$  секретируются Th-1, в определенной степени инициируют биологические эффекты противовоспалительных цитокинов. IL-2 — центральный цитокин, включающий в иммунный ответ Т- или В-систему лимфоцитов в зависимости от специфических структур антигенных детерминант [1, 4].

Результаты проведенных исследований свидетельствовали об увеличении содержания в крови IL-1 $\beta$ . Установлено, что IL-1 представляет собой систему трех молекул: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1 $\text{Ra}$  (антагонист рецепторов IL-1), которые кодируются разными тес-

но сцепленными генами. Гомологичность белковой структуры IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  составляет лишь 20%, однако они конкурируют за один и тот же рецептор. Биологические эффекты IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в значительной мере идентичны, преобладающей формой IL-1 в крови является IL-1 $\beta$ . IL-1 продуцируется преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы, а также Т- и В-лимфоцитами, эндотелиальными клетками, клетками стромы. IL-1 — индуцибельный белок, синтезируется в ответ на инфицирование или повреждение тканей при взаимодействии антигенов с группой «Toll-like» рецепторов.

Касаясь биологической значимости возрастания уровня IL-1 $\beta$  в крови беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод, следует отметить, что указанный цитокин является многофункциональным цитокином, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков «острой фазы», фагоцитоз, гемопоэз, оказывает пирогенный эффект, усиливает пролиферацию CD4+Т-лимфоцитов, рост и дифференцировку В-лимфоцитов, индуцирует продукцию таких цитокинов, как IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 и др. Согласно данным литературы, возрастание уровня IL-1 в крови имеет место при различных воспалительных процессах, аутоиммунных заболеваниях [4].

Как известно, к цитокинам первого поколения, наряду с IL-1 $\beta$ , относится и провоспалительный цитокин IL-6, уровень которого в крови резко возрастает при изучаемой патологии гестационного периода.

Касаясь значимости выявленного нами увеличения содержания IL-6 в крови в случае угрозы прерывания беременности, следует отметить, что указанный цитокин оказывает системное действие на организм матери и плода в виде активации В-лимфоцитов и гуморальных иммунных реакций, стимуляции синтеза острофазных белков гепатоцитами, усиливает гемопоэз. В последнее время показано, что IL-6 является костимулятором Т-лимфоцитов и тимоцитов, индуцирует продукцию IL-2 [9].

Таким образом, возрастание уровня IL-6 в крови беременных на фоне дородового излития околоплодных вод, с одной стороны, манифестирует в развитии воспалительного процесса инфекционно-аллергической природы в системе «мать — плацента — плод», а с другой — обуславливает развитие комплекса защитно-приспособительных реакций за счет активации специфических и неспецифических механизмов резистентности.

Характерной особенностью нарушений цитокинового профиля крови при дородовом излитии околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели явилось резкое возрастание содержания IL-8, TNF- $\alpha$  в крови беременных.

Касаясь биологического значения IL-8 и его происхождения, следует отметить, что IL-8 — это пептид с ММ около 8 кДа, синтезируется преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы, эндотелиоцитами, NK-клетками, тучными клетками и другими клетками различных тканей матери, плода и плаценты. IL-8 относится к категории цитокинов второго поколения, обладает свойствами хемокина, является фактором активации нейтрофилов и моноцитов [1, 4, 10].

Таким образом, выявленный нами факт увеличения содержания в крови IL-1 $\beta$  на фоне дородового излития околоплодных вод одновременно с возрастанием уровня IL-8 свидетельствует с большой вероятностью о развитии воспалительного процесса

инфекционно-аллергической природы в системе «мать — плацента — плод», и соответственно мониторинг этих показателей позволит использовать динамику изменения их содержания в крови в гестационный период как объективный критерий угрозы дородового излития околоплодных вод и прерывания беременности.

Одной из закономерностей нарушений цитокинового профиля крови у беременных с ранним дородовым излитием околоплодных вод является снижение содержания в крови IL-4 и IL-10.

Как известно, IL-4, или В-клеточный фактор роста, продуцируется Th-2, а также макрофагами, клетками стромы, тучными клетками. IL-4 является антагонистом IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , усиливает экспрессию MHC-1 и MHC-2, пролиферацию NK-клеток, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, активирует синтез иммуноглобулинов, обеспечивает развитие противовоспалительного действия.

Касаясь факта снижения уровня IL-10 в крови беременных с указанным нарушением гестации, следует отметить, что этот цитокин вырабатывается клетками Th-1-типа, моноцитами, цитотоксическими клетками, является иммуномодулятором широкого спектра действия, тормозит секрецию активированными моноцитами IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , в то же время стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, IgA, IgM, IgE, усиливает экспрессию антигенов MHC-2.

**Заключение.** Таким образом, в ходе проведенных исследований установлено, что манифестирующим признаком возможности дородового излития околоплодных вод и прерывания беременности в сроки гестации 22–34 недели является сочетанное увеличение в крови беременной уровня IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-2 при одновременном снижении содержания IL-10, IL-4, что свидетельствует о необходимости мониторинга содержания этих цитокинов в крови для диагностики и прогнозирования развития беременности.

Возрастание уровня IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-2 в крови беременных с дородовым излитием околоплодных вод свидетельствует об усилении антигенной стимуляции моноцитарно-макрофагальных, лимфоидных клеточных элементов, эндотелиоцитов, фибробластов различных органов и тканей в системе «мать — плацента — плод», указывает на развитие синдрома системного воспалительного ответа и формирование адаптивных защитно-приспособительных реакций и реакций дезадаптации в сроки гестации 22–34 недели.

Прогрессирующее сочетанное увеличение уровня IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в крови беременных с дородовым излитием околоплодных вод является прогностически неблагоприятным признаком в связи с выраженным вазодилатирующим эффектом указанных цитокинов, возможностью развития гипотонии вплоть до шокового синдрома.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках научного направления НИР СГМУ «Охрана здоровья матери и ребенка: научно-фундаментальные и клинические аспекты этиопатогенеза и создания новых технологий диагностики, лечения, организации специализированной и профилактической помощи». Номер государственной регистрации 01200959761.

#### Библиографический список

1. Козловская И. А. Особенности течения беременности у женщин с дородовым излитием околоплодных вод // Ма-

териалы IV съезда акушеров-гинекологов России. М., 2008. С. 225–226.

2. Максимович О.Н. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН (Иркутск). 2006. № 3 (49). С. 207–212.

3. Инфекционный процесс / под ред. Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова. М.: Академия естествознания, 2006. 434 с.

4. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб: Фолиант, 2008. 552 с.

5. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005. 304 с.

6. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний / Н.П. Чеснокова, Т.А. Невважай, В.В. Моррисон [и др.] / под ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, М.Ю. Ледванова. Саратов: Изд-во СГМУ, 2012. С. 114–162.

7. Белоцкий С. М., Авталион Р.Р. Воспаление: Мобилизация клеток и клинические эффекты. М.: БИНОМ, 2008. 240 с.

8. Патологические и клинические аспекты актуальных проблем акушерства и гинекологии / под ред. Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова. Саратов: Изд-во СГМУ, 2003. С.407–468.

9. Ishihara K., Hirano T. IL-6 autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease // Cytokine Growth Factor Rev. 2002. Vol. 13. P. 357–368.

10. Browning D. D., Diehl W. C., Hsu M. Autocrine regulation of interleukin-8 production in human monocytes // Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. 2000. Vol. 279. P. 1129–1136.

## Translit

1. Kozlovskaja I.A. Osobennosti techenija beremennosti u zhenshin s dorodovym izlitie okolooplodnyh vod // Materialy IV s#ezda akusherov-ginekologov Rossii. M., 2008. S. 225–226.

2. Maksimovich O.N. Dorodovoe izlitie okolooplodnyh vod: prichiny, diagnostika, vedenie beremennosti i rodov // Bjulleten» VSNC SO RAMN (Irkutsk). 2006. № 3 (49). S. 207–212.

3. Infekcionnyj process / pod red. N.P. Chesnokovoj, A.V. Mihajlova. M.: Akademija estestvoznaniya, 2006. 434 s.

4. Ketlinskij S. A., Simbircev A. S. Citokiny. SPb: Foliant, 2008. 552 s.

5. Sidel»nikova V.M. Privychnaja poterja beremennosti. M.: Triada-H, 2005. 304 s.

6. Aktivacija lipoperoksidacii kak vedushhij patogeneticheskij faktor razvitija tipovyh patologicheskix processov i zabolevanij / N. P. Chesnokova, T.A. Nevvazhaj, V.V. Morrison [i dr.] / pod red. V.M. Popkova, N.P. Chesnokovoj, M.Ju. Ledvanova. Saratov: Izd-vo SGMU, 2012. S. 114–162.

7. Belockij S. M., Avtalion R.R. Vospalenie: Mobilizacija kletok i klinicheskie jeffekty. M.: BINOM, 2008. 240 s.

8. Patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty aktual»nyh problem akusherstva i ginekologii / pod red. N.P. Chesnokovoj, A.V. Mihajlova. Saratov: Izd-vo SGMU, 2003. S.407–468.

9. Ishihara K., Hirano T. IL-6 autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease // Cytokine Growth Factor Rev. 2002. Vol. 13. P. 357–368.

10. Browning D. D., Diehl W. C., Hsu M. Autocrine regulation of interleukin-8 production in human monocytes // Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. 2000. Vol. 279. P. 1129–1136.