

ЦИТОКИНЫ – МАРКЕРЫ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

В. В. Мороз¹, С. А. Перепелица², А. М. Голубев¹, М. А. Голубев¹

¹ НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

² Перинатальный центр Калининградской области, Калининград

Cytokines are Markers of Immune Responsiveness in Premature Neonates

V. V. Moroz¹, S. A. Perepelitsa², A. M. Golubev¹, M. A. Golubev¹

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Perinatal Center of the Kaliningrad Region, Kaliningrad

В настоящей работе представлены сведения о цитокинах во время беременности, их роли в физиологическом ее течении и развитии реакций адаптации в постнатальном периоде у недоношенных новорожденных. Ключевые слова: цитокины, преждевременные роды, врожденный иммунитет, недоношенный новорожденный, респираторный дистресс-синдром.

The present paper gives information on cytokines during pregnancy, their role in its physiological course and development of adaptation in premature neonates in the postnatal period. **Key words:** cytokines, preterm labor, innate immunity, premature neonate, respiratory distress syndrome.

Невынашивание беременности и преждевременные роды остаются актуальной медицинской и социальной проблемой здравоохранения. Статистические показатели преждевременных родов в течение многих лет не имеют тенденции к снижению [1–3]. Наступление беременности на неблагоприятном фоне способствует ее отягощенному течению. Создаются предпосылки для наступления преждевременных родов. Исследуемая патология является многофакторной. Анализ механизмов развития преждевременных родов позволяет выделить 4 основные причины:

1. Инфекция фето-плацентарной системы (острая, хроническая, системная, восходящая; бактериальная и/или вирусная).

2. Дистресс матери и/или плода, обусловленный экстрагенитальной патологией, осложнения беременности, что ведет к повышению уровня кортикотропин-релизинг гормона плодового и/или плацентарного и, как следствие этого, развитие преждевременных родов.

3. Нарушения гемостаза в маточно-плацентарной области, ведущие к тромбозам, отслойке плаценты.

4. Перерастяжение матки при многоплодии, многоводии, пороках развития матки, инфантилизме.

Нередко имеется сочетание этих факторов в развитии преждевременных родов [4, 5]. Важным аспектом является иммунное взаимодействие матери, плаценты и

плода. В маточно-плацентарном комплексе функционирует сбалансированная система контроля гестационных процессов. При физиологическом течении беременности в организме матери развиваются иммунные механизмы, ограничивающие активность сенсибилизованных клеток и подавляющие эффекторное звено иммунитета. Цитокины регулируют многие процессы в организме беременной женщины, в том числе и прерывание беременности [6–8]. Вместе с тем при преждевременном прерывании беременности необходимо изучение механизмов нарушения материнско-фетальных взаимоотношений под влиянием различных эндо- и экзогенных факторов. Для понимания причин невынашивания и выработки стратегии лечения необходимо представлять, результатом каких событий явилось преждевременное отторжение плода организмом матери, как и где возник сигнал, вызвавший в конечном итоге нарушение плацентации и сокращение маточной мускулатуры. В этой связи чрезвычайно актуальным представляется выяснение механизмов межклеточных взаимодействий в системе «мать-плацента-плод» и их взаимосвязи с клетками других структур [9].

Преждевременные роды ассоциированы с увеличением уровня цитокинов, что вызвано развитием внутриматочной инфекции. Биохимическими маркерами инфекции как одной из основных причин преждевременных родов является С-реактивный белок, цитокины, простагландины. Внутриматочная инфекция способствует развитию воспалительного процесса в амнионе и амниотической жидкости. У каждой второй обследованной женщины с преждевременными родами в амниоти-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Перепелица Светлана Александровна
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

ческой жидкости обнаружено повышенное содержание ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, что коррелирует с клинической картиной заболевания [10]. При внутриматочной инфекции механизм развития патологического процесса объясняют появлением бактериальных липополисахаридов, поступающих в амниотическую жидкость, которые, воздействуя на децидуальную и/или амниотическую оболочки, способствуют выработке цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6, TNF- α [11–13]. В работах Braun U., Patric S., Romero R. показана многофункциональность цитокинов. С одной стороны, цитокины выступают посредниками в развитии иммунных и воспалительных реакций в системе мать-плацента-плод, с другой, — могут способствовать нарушению функциональных и морфологических свойств клеточных мембран, истощать защитные резервы клеток [11, 14]. Многие цитокины обнаружены в миометрии, плодных оболочках, амниотической жидкости. На протяжении всего гестационного периода цитокины осуществляют регуляторную функцию посредством различных механизмов, направленных на сохранение и развитие беременности [6, 15].

Наиболее часто в связи со спонтанной родовой деятельностью в литературе встречаются сведения об активном участии в этом процессе следующих цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α , ИЛ-8. Во время беременности стабильная продукция TNF- α и ИЛ-6 указывает на отсутствие зависимости их содержания от срока беременности, массы плода и плаценты, гормональных сдвигов в организме беременной женщины и прочих физиологических процессов гравидарной перестройки. В первом периоде родов отмечается более чем 60-кратное увеличение уровней TNF- α и IL-6 ($p<0,005$). Это обусловлено появлением изменений в иммунологическом статусе рожениц, по отношению к беременным, но при сохранении баланса уровней между исследованными цитокинами. Исследованные цитокины могут выступать по отношению друг к другу по ряду позиций как антагонисты. Например, TNF- α стимулирует выброс простагландинов, а IL-6 подавляет продукцию TNF- α . Поэтому параллелизм в концентрациях этих цитокинов, вероятно, связан с необходимостью поддержания оптимального динамического равновесия между различными биохимическими звенями, управляющими гестационным и родовым процессами, в частности, синтезом простагландинов, окситоцина, матриксных металлопротеиназ и пр., что в совокупности обеспечивает развитие беременности и родоразрешение [16].

Во время беременности цитокины инициируют в первую очередь процессы неоваскуляризации и кровоснабжения, необходимые для успешной имплантации и плацентации. Повышенный выброс цитокинов способствует нарушению сосудистой проницаемости и развитию гемодинамических расстройств. При беременности изменения содержания цитокинов, происходящие в результате развития иммунного ответа, оказывают непосредственное влияние на эндотелий сосудов, который реагирует на различные гуморальные стимулы продукцией сосудосуживающих и сосудорасширяющих фак-

торов, баланс которых определяет тонус гладких мышечных клеток, являясь весьма важным в регуляции сосудистого тонуса. Эндотелиальные клетки являются одновременно продуцентами и эффекторами ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и при активации вносят свой вклад в выработку этих цитокинов [17].

ИЛ-1 стимулирует продукцию простагландина амниотической и децидуальной оболочками, миометрием. Этот цитокин продуцируют макрофаги хориона и децидуальной оболочки, моноциты, фибробласты, эпителиальные клетки. Известны два разных пептида: ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . Они гомологичны в аминокислотной последовательности, имеют схожую биологическую активность, но регуляция их синтеза и секреции значительно отличаются. За их синтез отвечают различные гены. ИЛ-1 β — это секреторный цитокин, действующий и на местном, и на системном уровнях. ИЛ-1 α является медиатором местной защитной реакции, существует в виде мембранный формы и в малом количестве секретируется в окружающую среду. Пусковым моментом синтеза этих цитокинов могут быть компоненты клеточных стенок бактерий: липополисахариды и пептидогликаны [7]. Плацента сама продуцирует ИЛ-1. Уровень экспрессии зависит в первую очередь от наличия или отсутствия воспалительного процесса: при хорионамионите содержание цитокина значительно возрастает [18, 19]. ИЛ-1 во время беременности в ответ на развитие внутриутробной инфекции действует как медиатор воспаления, приводя к системным и локальным изменениям на плодовой и материнской поверхностях плаценты, при этом активируется и материнская, и плодовая иммунные системы. Продукция ИЛ-1 в амниотической жидкости не связана с активностью клеток амниона, экскрецией мочи и выделением секрета из легких плода. Проникающие в амниотическую полость активированные мононуклеарные фагоциты или нейтрофилы являются источником происхождения ИЛ-1, т. е. цитокин в амниотической жидкости образуется *in situ* лейкоцитами, проникающими в амниотическую жидкость [20]. Внутриутробно эмбриональные купферовские клетки обладают характеристиками зрелых макрофагов, способны продуцировать ИЛ-1, обеспечивая тем самым противовирусную защиту [6, 21, 22]. Моноциты новорожденных способны продуцировать ИЛ-1 и TNF- α [18, 23, 24].

TNF- α структурно отличается от ИЛ-1, но по своим биологическим свойствам очень к нему близок. TNF- α обнаруживается при наличии в организме беременной женщины воспалительных заболеваний. Он стимулирует выработку простагландинов фетальными и децидуальной оболочками; его повышенная продукция обусловлена наличием бактериального компонента; содержание TNF- α в амниотической жидкости выше у женщин с внутриамниотической инфекцией и преждевременными родами [25–27]. Основным источником TNF- α при срочных и преждевременных родах являются макрофаги плаценты [28]. TNF- α подавляет миграцию клеток трофобласта и индуцирует апоптоз в пла-

центе [29]. Кроме того, повышенная экспрессия TNF- α в амниотической жидкости связана с нарушением внутриутробного развития плода [30]. Взаимодействуя с мембранными рецепторами клеток, TNF- α проявляет биологический эффект. Рецептор к TNF- α выделяет внеклеточный домен, известный как TNF-рецептор I. Последний обнаруживается в крови плода на протяжении всей беременности, а также в крови матери и амниотической жидкости. При наступлении преждевременных родов, обусловленных внутриматочной инфекцией, его содержание в амниотической жидкости значительно увеличивается, а самая высокая концентрация TNF-рецептора I определяется в моче новорожденного. TNF- α участвует в развитии РДС у недоношенных новорожденных, находящихся на ИВЛ [31]. Важным информативным показателем состояния иммунной системы новорожденного является уровень продукции моноцитами пуповинной крови ИЛ-1 и TNF- α [22].

Главным регулятором иммунного ответа, реакций острой фазы воспаления и гемопоэза является ИЛ-6, он выполняет функцию медиатора защитных процессов от инфекции и повреждения тканей [32, 33]. Основным источником ИЛ-6 являются макрофаги, он также производится фибробластами, моноцитами, эндотелиальными клетками и эндометриальными стромальными клетками. Его продукция стимулируется другими цитокинами: ИЛ-1, ИЛ-2, TNF- α , а также интерфероном – α . В норме происходит минимальная выработка ИЛ-6, но при встрече с патогенами его содержание в циркуляторном русле увеличивается. ИЛ-6 активирует в печени синтез белков острой фазы, в то время как ИЛ-1 и TNF- α стимулируют их синтез и действуют на этот процесс опосредованно, через ИЛ-6 [7]. ИЛ-6 является маркером внутриматочной инфекции во время беременности, при этом обнаруживается его высокое содержание в амниотической жидкости и пуповинной крови новорожденных. Определение содержания ИЛ-6 в амниотической жидкости имеет большое прогностическое значение. Повышенная экспрессия свидетельствует о высокой вероятности наступления преждевременных родов или преждевременного разрыва плодных оболочек [34]. Как показали наши исследования, содержание ИЛ-6 в различных биологических жидкостях у матерей в конце первого периода преждевременных родов и недоношенных новорожденных с РДСН значительно варьирует. В периферической крови рожениц выявляется стабильная продукция ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, TNF- α и SP-D, при этом в амниотической жидкости определяется высокая продукция ИЛ-6 – $1217,4 \pm 1096,4$ пг/мл. В 32,4% случаев причиной наступления родов был преждевременный разрыв плодных оболочек, что ассоциировано с высокой экспрессией ИЛ-6. Индивидуальные колебания синтеза ИЛ-6 выявлены в остаточной пуповинной крови (ОПК) у новорожденных с РДСН: в 38,2% наблюдений определялось высокое содержание исследуемого ИЛ – $493,3 \pm 92,3$ пг/мл; в 61,8% случаев концентрация ИЛ-6 была низкой – $20,3 \pm 8,7$ пг/мл, различия между этими подгруппами статистически значи-

мо ($p < 0,05$). Экспрессия этого цитокина в биологических жидкостях вариабельна и зависит от факторов, влияющих на внутриутробное состояние плода: угрозы прерывания беременности, соматической патологии матери, развития тяжелой формы гестоза [35].

Повышенная продукция TNF- α и ИЛ-6 вызывает нарушение регуляции клеточного энергообмена и метаболизма у детей с ишемией миокарда при тяжелой перинатальной гипоксии [36]. У глубоконедоношенных новорожденных, у матерей которых был диагностирован хориоамнионит, на первой неделе жизни отмечается значительное повышение уровней TNF- α и ИЛ-8, что является прогностически неблагоприятным фактором развития бронхолегочной дисплазии. В этой группе детей длительно сохраняются признаки ДН, и время проведения ИВЛ значительно увеличивается [37]. Определение уровня ИЛ-6 у новорожденных необходимо для подтверждения бактериального сепсиса, т. к. этот цитокин имеет высокую чувствительность и специфичность [38].

ИЛ-4 принадлежит к цитокинам с широким спектром биологической активности, охватывающий многие типы клеток, участвующих в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. Он продуцируется активированными Т-лимфоцитами, базофилами эозинофилами и тучными клетками. Главное биологическое свойство ИЛ-4 – его способность активировать пролиферацию и функциональную активность В-лимфоцитов. Во втором триместре беременности количество лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-4, повышается, что обеспечивает нормальное развитие плода. При физиологическом течении беременности в амниотической жидкости ИЛ-4 выявляется редко и в небольших количествах, при высоком риске ВУИ продукция цитокина возрастает [20].

Плод и плацента имеют общую гуморальную среду – амниотическую жидкость, оказывающую важное влияние на морфофункциональное состояние самой плаценты, ее оболочек, пуповины. Амниотическая жидкость является неотъемлемой частью защиты плода от различных воздействий. Она на протяжении всей беременности постоянно меняет качественный и количественный состав. В работах Бобрышева Ю. В., Дзениса И. Г., Romero R. показано, что ее образование и элиминация происходит за 3 часа, а полный обмен всех растворимых веществ – за 5 суток [39–41]. Существующая сеть межклеточных каналов, щелевидные контакты в эпителии амниона, межклеточные полости цитотрофобласта, мукополисахариды матрикса позволяют плодным оболочкам принимать активное участие в обмене амниотической жидкости. Кроме того, в этом процессе принимают участие плодная поверхность плаценты и эпителий пуповины. Внутриутробно в обмене амниотической жидкости принимают активное участие легкие и желудочно-кишечный тракт плода [42, 43]. Плод ежедневно продуцирует около 600–800 мл мочи и 300–400 мл альвеолярного секрета. Эти биологические жидкости служат основным источником амниотической жидкости [11, 44]. Состав и свойства ее напрямую зависят от со-

стояния плода и функционирования фетоплацентарной системы. Объем амниотической жидкости непосредственно связан со сроком беременности, развитием плода и состоянием фетоплацентарного кровообращения. В исследованиях показана связь многоводия с наступлением преждевременных родов, преждевременным или ранним излитием околоплодных вод, с аномалиями развития плода [39, 40, 45].

В последние годы получены новые данные о роли цитокинов амниотической жидкости у беременных с неблагоприятными исходами беременности. В литературе появились данные о взаимосвязи бактериальной инфекции и синтезом цитокинов клетками амниона, децидуальной и плодовой тканями. Наличие микроорганизмов в околоплодных водах приводит к повышению уровня липополисахаридов. В ответ на этот процесс клетки фетального трофобласта отвечают повышенным синтезом интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, TNF- α . Клетки амниона синтезируют преимущественно TNF- α , хорион секreteирует только ИЛ-1, а ИЛ-6 и ИЛ-8 вырабатываются амнионом и хорионом [11, 46].

Во втором триместре беременности под воздействием инфекционного процесса у матери происходит кумуляция цитокинов в амниотической жидкости, что способствует нарастанию синтеза простагландинов амниотическими оболочками и повышает риск преждевременных родов. Доказано, что ИЛ-1 и ИЛ-6 стимулируют *in vitro* выработку простагландинов в культуре клеток трофобласта, амниона и децидуальной ткани. Установлено, что ИЛ-8 вызывает хемотаксис и активацию нейтрофилов, что способствует дальнейшей выработке цитокинов и повышению сократительной способности матки. Существует взаимосвязь повышенной концентрации ИЛ-8 в амниотической жидкости и лейкоцитарной инфильтрации амниотических оболочек при преждевременных и срочных родах [11, 44].

В ответ на внедрение патогенов начинается повышенная продукция ИЛ-6 плацентарными макрофагами. Инфицирование амниотической жидкости вызывает значительные изменения в экспрессии интерлейкинов, что способствует преждевременному разрыву плодных оболочек [8, 42, 47, 48]. В амниотической жидкости при срочных и преждевременных родах наиболее часто отмечается повышенная экспрессия TNF- α [49–51]. Почти у половины обследованных беременных женщин с преждевременными родами обнаружено повышенное содержание ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 в амниотической жидкости [52].

Авруцкая В. В. (2007) показала, что при физиологической беременности содержание ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-12 и ИЛ-10 в сыворотке крови во втором триместре повышается в различной степени по сравнению с первым. Наиболее выраженное увеличение обнаружено для ИЛ-10 (в 3,6 раза) и ИЛ-12 (в 3 раза), в меньшей степени изменяется количество ИЛ-6 (в 1,5 раза) и ИЛ-1 β (в 1,3 раза). К третьему триместру физиологической гестации содержание изученных цитокинов сохраняется высоким, практически не отличаясь от второго триместра в случаях с ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, лишь для ИЛ-12 имеет место

уменьшение его уровня на 30%. При осложненном течении беременности содержание изученных ИЛ в различной степени повышенено, а уровень ИЛ-10, напротив, был достоверно ниже аналогичной величины у женщин с физиологически протекающей беременностью [53].

Синергизм цитокинов проявляется в экспрессии TNF- α и ИЛ-1 β в амниотической жидкости, желудочном аспирате недоношенных новорожденных: выявлена сильная корреляционная связь продукции TNF- α и ИЛ-1 β в желудочном аспирате, свидетельствующая о повышенной экспрессии в первые сутки жизни влияния изучаемых цитокинов. Полученные данные показали, что осложненное течение беременности протекает на фоне нарушений продукции провоспалительных и противовоспалительных ИЛ. Изменения в продукции цитокинов зависят от характера акушерской патологии [35].

Развитие иммунокомпетентных органов плода напрямую зависит от состояния материнского организма, особенно во время беременности. Антенатальные условия для формирования органов иммунной системы являются более сложными, чем в постнатальном периоде. Становление системы иммуногенеза плода происходит в соответствии с законами фило- и онтогенетического развития. При этом необходимо отметить, что «качество» развивающихся органов и тканей определяется взаимосвязью плода с материнским организмом, составляющим для него особую среду обитания [43]. В антенатальном и раннем неонатальном периоде происходит созревание лимфоцитов, формирование иммунного ответа, иммунологической памяти, появление антигенраспознавающего механизма [21, 22]. Иммунная система плода, с одной стороны, обладает автономностью функции распознавания и удаления чужеродных клеток, с другой стороны, ее развитие зависит от состояния материнского организма, наличия различных патогенов. Органы иммунной системы плода развиваются с ранних сроков и их функция соответствует гестационному возрасту. В процессе развития иммунной системы выделяют периоды, определяющие ее дальнейшее морфологическое и функциональное развитие. Во втором и третьем триместрах беременности происходит развитие гистоструктуры периферических органов иммуногенеза и заселение их лимфоцитами. В каждом органе, в зависимости от выполняемой функции, определяются количественные соотношения Т- и В-лимфоцитов. В целом лимфоидная система плода полноценно функционирует, обеспечивает гомеостаз и принимает активное участие в поддержании системы «мать-плацента-плод» [43]. У новорожденного ребенка достаточно зрелая иммунная система [21]. Продукция цитокинов плодом зависит от состояния плаценты. По данным литературы, повышение уровня ИЛ-6 в остаточной пуповинной крови новорожденного имеет определенную патогенетическую связь с характером воспалительных реакций в последе [20, 42].

При РДСН, осложненном пневмонией, достоверно повышен уровень спонтанной хемилуминесценции нейтрофилов и моноцитов. Уровень цитокинов ИЛ-1, ФНО- α у детей с РДСН на 5–7- сутки жизни достовер-

но ниже, чем у здоровых новорожденных. При этом сывороточные концентрации ИЛ-4 и ТФР-б 1 достоверно не различались. Выявленные нарушения имеются как у детей с РДСН, так и у новорожденных с пневмонией бактериальной этиологии, и отражают нарушение иммунологической адаптации, что усугубляет течение и исход заболеваний [21].

Немаловажным является изучение у новорожденных иммунитета дыхательных путей. В исследованиях показано, что действие патологических факторов в раннем неонатальном периоде нарушают механизмы врожденного и адаптивного иммунитета. Было изучено влияние ИВЛ на функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов: у доношенных детей после длительной ИВЛ отмечалась достоверная лейкопения и нейтропения с уменьшением количества активных фагоцитов. У недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 28–31 неделя после ИВЛ происходит истощение микробиоцидных систем нейтрофильных гранулоцитов. У недоношенных новорожденных с РДСН, находящихся на ИВЛ и не имеющих инфекционно-воспалительных заболеваний, показатели клеточного иммунитета, активность ферментов нейтрофилов и концентрация лизоцима в дыхательных путях не изменяется на протяжении всего периода лечения [54, 55]. В наших исследованиях показано, что при РДСН существуют множественные корреляционные связи цитокинов и сурфактант-ассоциированного протеина D с оцен-

кой по шкале Апгар, длительностью ИВЛ, показателями газообмена, что свидетельствует о взаимосвязи степени тяжести анте- и интранатальной гипоксии и интенсивности продукции исследуемых интерлейкинов. Альвеолярные макрофаги, выстилающие альвеолы, являются важнейшими клетками в поддержании иммунного гомеостаза в легких. Продукция интерлейкинов альвеолярными макрофагами у новорожденных с РДСН отражает течение патологического процесса в легких. Экспрессия ИЛ-6 в остаточной пуповинной крови недоношенных детей наиболее выражена у недоношенных новорожденных с тяжелым течением РДСН, хотя в единичных случаях высокая продукция ИЛ-6 встречается и у недоношенных новорожденных без признаков дыхательной недостаточности. Повышение концентрации ИЛ-6 в остаточной пуповинной крови является неспецифической реакцией, возникающей в ответ на развитие воспалительного процесса в плаценте, что подтверждается морфологическими исследованиями плаценты. Полученные данные подтверждают наличие у недоношенных новорожденных баланса между интерлейкинами, достаточно зрелой иммунной системы, препятствующей развитию воспалительного процесса на фоне РДСН и во время проведения ИВЛ. Выявленные изменения интерлейкинов в раннем неонатальном периоде способствуют постнатальной адаптации иммунной системы недоношенного новорожденного [35].

Литература

- Beck S., Wojdyla D., Say L. et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull. World Health Organ.* 2010; 88 (1): 31–38.
- Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Бутко Т. М. Перинатальные потери. Резервы снижения. М.: Литтера; 2008.
- Чумакова О. В., Байбарина Е. Н., Цымлякова Л. М. и соавт. Организационные аспекты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. *Росс. вестн. перинат. педиатрии* 2008; 53 (5): 4–9.
- Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребёнок. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2006.
- Сидельникова В. М. Профилактика преждевременных родов. Мат-лы 9-го Всеросс. науч. форума «Мать и дитя». М.; 2007. 231–232.
- Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. Санкт-Петербург; 2008.
- Клейменова Н. В., Зацепина С. Н., Рюмина И. И., Житова Е. П. Изменения морфологического состава и спектра фосфолипидов трахеобронхиальных аспиратов у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом при использовании препарата «Экзо-сурф Неонатал». *Педиатрия* 1995; 3: 68.
- Посисеева Л. В., Сотникова Н. Ю. Иммунология беременности. Акушерство и гинекология 2007; 5: 42–44.
- Павлов О. В., Сельков С. А., Селютин А. В. Цитокиновая сеть и макрофаги плаценты в регуляции родовой деятельности. *Бюлл. эксперим. биологии и медицины* 2000; 129 (6): 604–610.
- Hagberg H., Mallard C., Jacobsson B. Role of cytokines in preterm labor and brain injury. *BJOG* 2005; 112 (Suppl 1): 16–18.
- Romero R., Emanian M., Quintero R. et al. Diagnosis of intra-amniotic infection: the acridine orange stain. *Am. J. Perinatol.* 1989; 6 (1): 41–45.
- Cox S. M., King M. R., Casey M. L., McDonald P. C. Interleukin-1 β , -1 α , and -6 and prostaglandins in vaginal cervical fluids of pregnant women before and during labor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77 (3): 805–815.
- Павлов О. В., Сельков С. А., Лалаян Д. В. и соавт. Особенности секреции провоспалительных цитокинов тканью ворсинчатого хориона при невынашивании беременности. *Бюлл. эксперим. биологии и медицины* 2003; 137 (4): 441–444.
- Patric S., Larkin M. Immunological and molecular aspects of bacterial virulence. New York; 1995.
- Никитина Л. А., Демидова Е. М., Радзинский В. Е. и соавт. Роль матриксных белков, цитокинов и факторовangiогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации. *Акушерство и гинекология* 2007; 3: 6.
- Воскресенский С. Л., Федорков А. Ч. Уровни цитокинов TNF α и IL-6 в цервикальной слизи во время беременности и родов. Мат-лы 9-го Всеросс. науч. форума «Мать и дитя». М.; 2007. 43.
- Газиева И. А. Цитокиновый контроль эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий при угрозе прерывания беременности в первом триместре. Мат-лы 9-го Всеросс. науч. форума «Мать и дитя». М.; 2007. 49.
- Glover D. M., Brownstein D., Burchett S. K. et al. Expression of HLA class II antigens and secretion of interleukin-1 by monocytes and macrophages from adults and neonates. *Immunology* 1987; 61 (2): 195–201.
- Heinig J., Wilhelm S., Bittorf T. et al. Semiquantitative determination of IL-1 alpha, TNF-alpha, PDGF-A, PDGF-B, and PDGF-receptor in term human placenta using polymerase chain reaction (PCR). *Zentralbl. Gynäkol.* 1993; 115 (7): 317–322.
- Макаров О. В., Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. Невынашивание беременности, инфекция, врождённый иммунитет. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
- Володин Н. Н., Дегтярева М. В., Дегтярев Д. Н. и соавт. Особенности иммунологической адаптации у новорожденных детей в норме, при респираторном дистресс-синдроме и при пневмонии бактериальной этиологии. Мат-лы 9-го Съезда педиатров России. М.; 2001. 548.
- Дегтярева М. В., Дегтярев Д. Н., Володин В. В. и соавт. Роль интерлейкина 1 и фактора некроза опухолей у новорожденных детей в норме и патологии. *Педиатрия* 1996; 1: 93–96.
- Маслюкова Т. М., Ванько Л. В., Амаева Г. Б. и соавт. Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных у матерей с цитомегаловирусной инфекцией и генитальным герпесом. *Росс. вестн. педиатрии* 1993; 38 (5): 6–9.
- Bessler H., Sirota L., Notti I. et al. IL-1 β and IL-3-like activity in preterm infants. *Clin. Exp. Immunol.* 1993; 91 (2): 320–324.
- Буданов П. В., Стрижаков А. Н., Асланов А. Г. Клиническое значение иммунного статуса беременной с внутриутробной инфекцией. Мат-лы IV ежегодного конгр. специалистов перинатальной меди-

- цины «Современная перинатология: организация, технологии и качество». М.; 2009. 9.
26. *Casey M. L., Cox S. M., Beutler B. et al.* Cachectin/tumor necrosis factor-alpha formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection-induced preterm labor. *J. Clin. Invest.* 1989; 83 (2): 430–436.
 27. *Romero R., Manogue K. R., Mitchell M. D. et al.* Infection and labor. IV. Cachectin-tumor necrosis factor in the amniotic fluid of women with intraamniotic infection and preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161 (2): 336–341.
 28. *Steinborn A., von Gall C., Hildenbrand R. et al.* Identification of placental cytocrine - producing cells in term and preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 1998; 91 (3): 329–335.
 29. *Runic R., Lockwood C. J., Ma Y. et al.* Expression of Fas ligand by human cytotrophoblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81 (8): 3119–3122.
 30. *Heyborne K. D., Witkins S. S., McGregor J. A.* Tumor necrosis factor-alpha in midtrimester amniotic fluid is associated with impaired intrauterine fetal growth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167 (4 Pt 1): 920–925.
 31. *Murch S. H., MacDonald T. T., Wood C. B., Costeloe K. L.* Tumor necrosis factor in the bronchoalveolar secretions of infants with respiratory distress syndrome and effect of dexamethasone treatment. *Thorax* 1992; 47 (1): 44–47.
 32. *Liechty K. W., Koenig J. M., Mitchell M. D. et al.* Production of interleukin-6 by fetal and maternal cells in vivo during intraamniotic infection and in vitro after stimulation with interleukin-1. *Pediatr. Res.* 1991; 29 (1): 1–4.
 33. *Yoon B. M., Romero R., Kim C. J. et al.* Amniotic fluid interleukin-6: A sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172 (3): 960–970.
 34. *Yoon B. M., Romero R., Park J. S. et al.* The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection and neonatal sepsis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183 (5): 1124–1129.
 35. *Перепелица С. А., Голубев А. М., Мороз В. В. и соавт.* Провоспалительные и противовоспалительные цитокины у недоношенных новорожденных с ОРДС. Общая реаниматология 2009; V (6): 21–30.
 36. *Ковтун О. П., Іромада Н. Е., Бушуева Т. В. и соавт.* Особенности цитокинового статуса и энергетического обмена клетки у новорожденных детей с транзиторной ишемией миокарда, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию. Коррекция. Мат-лы IV ежегодного конгр. специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество». М.; 2009. 9.
 37. *Леандрова А. В., Никонова А. С., Дегтярёв Д. Н. и соавт.* Влияние уровня провоспалительных цитокинов сыворотки крови на развитие бронхолёгочной дисплазии у глубоко-недоношенных детей. Мат-лы IV ежегодного конгр. специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество». М.; 2009. 39–40.
 38. *Harris M. C., Costarino A. T., Sullivan J. S. et al.* Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr.* 1994; 124 (1): 105–111.
 39. *Бобрышев Ю. В.* Влияние амниотической жидкости на плод. Акушерство и гинекология 1996; 7: 87–90.
 40. *Дзенис И. Г., Брыкова Е. К.* Содержание стероидов в амниотической жидкости. Акушерство и гинекология 1997; 6: 9–12.
 41. *Romero R., Mazor M.* Infection and preterm labor. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1988; 31 (3): 553–584.
 42. *Глуховец Б. И., Глуховец Н. И.* Восходящее инфицирование фетоплacentарной системы. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
 43. *Милованов А. П., Чехонецкая М. Л.* Идентификация ультразвуковых объектов плаценты. Ультразвуковая диагностика в акуш., гинекол. педиатрии 1998; 1: 80–82.
 44. *Trautman M., Dudley D., Edwin S. et al.* Amnion cell biosynthesis of IL-8: regulation by inflammatory cytokines. *J. Cell. Physiol.* 1992; 153 (1): 38–43.
 45. *Саевичева А. М., Башмакова М. А.* Особенности акушерских инфекций. Вестн. акушерства и гинекологии 1997; 3: 79–81.
 46. *Tezuka T., Sugita K., Mizobe N. et al.* Transient increase in CD45RO expression on T-lymphocytes in infected newborns. *Pediatr. Res.* 1998; 43 (2): 283–290.
 47. *Ланковская Л. В., Макаров О. В., Ковалчук Л. В. и соавт.* Система цитокинов амниотической жидкости при внутриутробной инфекции. Мат-лы ежегодного конгр. специалистов перинатальной медицины «Новые технологии в перинатологии». М.; 2008. 19.
 48. *Marret H., Deskamps P., Fignon A. et al.* Management of premature rupture of membranes in a monofetal pregnancy before 28 weeks gestation. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* 1998; 27 (7): 665–675.
 49. *Laham N., Brennecke S. P., Bendtzen K., Rice G. E.* Tumor necrosis factor α during human pregnancy and labor: maternal plasma and amniotic fluid concentrations and release from intra-uterine tissues. *Eur. J. Endocrinol.* 1994; 131 (6): 607–614.
 50. *Opsjon S. L., Wathen N. C., Tingulstad S. et al.* Tumor necrosis factor, inter-leukin-1, and interleukin-6 in normal human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169 (2 Pt 1): 397–404.
 51. *Romero R., Mazor M., Sepulveda W. et al.* Tumor necrosis factor in preterm and term labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166 (5): 1576–1587.
 52. *Hagberg H., Mallard C., Jacobsson B.* Expression of chemokines and their receptors at the human maternal-embryonic interface. *Reprod. Fertil. Dev.* 2004; 16 (1–2): 78–83.
 53. *Аверушкина В. В., Некрасова М. Г., Михайлова Е. А.* Продукция интерлейкинов при физиологической и осложненной беременности. Мат-лы 9-го Всеросс. науч. форума «Мать и дитя». М.; 2007. 6–7.
 54. *Бирюкова Т. В., Солдатова И. Г., Володин Н. Н. и соавт.* Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина 8 и С-реактивного белка в сыворотке крови как критериив системного воспалительного ответа при ранней неонатальном сепсисе. Педиатрия 2007; 4 (86): 43–50.
 55. *Петровова Е. В., Кушнарёва М. В., Дементьева Г. М. и соавт.* Местный иммунитет дыхательных путей и коррекция нарушений иммуноглобулинами для внутривенного введения у недоношенных детей с ИВЛ-ассоциированной пневмонией. Росс. вестн. перинат. педиатрии 2007; 52 (6): 14–15.

Поступила 19.12.10

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 11 Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальному 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- Анестезиология и реаниматология;
- Общая реаниматология.