

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провоспалительные цитокины при преждевременных родах, ассоциированных с персистенцией урогенитальных микоплазм

М.С. НЕДОСЕЙКИНА, Т.Н. ЗАХАРЕНКОВА, Е.И. БАРАНОВСКАЯ

УО «Гомельский государственный медицинский университет»¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»²**Резюме**

Цель. Определить уровни провоспалительных цитокинов у рожениц и их новорожденных детей при преждевременных и срочных родах, ассоциированных с персистенцией урогенитальных микоплазм, и исследовать связь изменений провоспалительных цитокинов с гестационными инфекционно-воспалительными осложнениями.

Материалы и методы. Проведено исследование уровней провоспалительных цитокинов, идентификация и количественное определение микоплазм в урогенитальном тракте и плаценте у 47 рожениц и их новорожденных детей. В основную группу вошли 27 женщин с преждевременными родами. Группу сравнения составили 20 рожениц с доношенной беременностью.

Результаты. Преждевременное излитие околоплодных вод происходит на фоне низких материнских уровней интерлейкина 6 и сопровождается ростом интерлейкина 8 в пуповинной крови. При преждевременных родах наблюдается снижение материнского уровня фактора некроза опухолей α при нарастании его в пуповинной крови параллельно с интерлейкином 8.

При преждевременных родах у рожениц отмечается высокая частота персистенции микоплазм (92,6%) и более частое развитие вагинитов (81,5%) во время беременности. Отмечается повышение уровней интерлейкина 8 и фактора некроза опухолей α при наличии у рожениц вагинита с персистенцией микоплазм и увеличении ДНК-нагрузки *U. parvum* соответственно.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, микоплазмы, вагинит, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды.

ВВЕДЕНИЕ

Физиологические изменения, происходящие в организме беременной женщины, направлены на нормальное течение беременности. Иммуные процессы регулируют все этапы развития эмбриона и плода, от имплантации и до рождения. Одним из звеньев иммунной системы, обеспечивающим развитие беременности, является система цитокинов - медиаторов межклеточного взаимодействия, продуцируемых иммунокомпетентными клетками.

В пролиферативную фазу в эндометрии преобладает воспалительный ответ, обеспеченный Т-хелперами 1 типа, при котором вырабатываются провоспалительные цитокины интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин 8 (ИЛ-8), фактор некроза опухолей α (ФНО α). Для благоприятного выживания беременности необходима смена иммунного ответа на опосредованный Т-хелперами 2 типа, с тем самым изменением цитокинового статуса с преобладанием

противовоспалительных цитокинов [1, 2].

Цитокины не функционируют отдельно друг от друга, а в тесной взаимосвязи, обеспечивая определенное состояние иммунной системы и поддержание гомеостаза организма. При различных патологических процессах отдельные цитокины могут выполнять разные функции. Нередко при одних и тех же осложнениях беременности исследователями выявляются разнонаправленные изменения уровней цитокинов. Вероятно, на течение беременности оказывает влияние не конкретное свойство цитокинов и их концентрации в организме на системном и локальном уровнях, а их динамическое равновесие.

В литературе широко обсуждается вопрос об участии цитокинов в механизмах прерывания беременности в целом, и в том числе в механизмах досрочного прерывания беременности при инфицировании [3, 4, 5, 6, 7].

Для самопроизвольного прерывания беременности до 22 недель характерны низкие сывороточные уровни интерлейкина 6 (ИЛ-6) и ФНО α . При невынашивании

Адреса для корреспонденции:

Недосейкина М.С. - аспирант, преподаватель-стажер кафедры акушерства и гинекологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», E-mail gomaryo@lut.by

Захаренкова Т.Н., к.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», E-mail tera03@yandex.ru

Барановская Е.И., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет», E-mail Elena_Baranovska@mail.ru

беременности в сочетании с урогенитальной инфекцией также были отмечены низкие концентрации ИЛ-6 [8, 9].

Высокие уровни ИЛ-6 в цервикальной слизи, диагностированные у беременных на сроке 24 недели, ассоциировались с маркером досрочного прерывания беременности фетальным фибронектином и с преждевременными родами до 35 недель [10]. Повышение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 в цервикальной слизи сопровождается повторные выкидыши [11].

Существуют противоречивые данные о влиянии отдельных микроорганизмов на продукцию цитокинов. При инвазии *U. urealyticum* и других бактерий и развитии внутриматочного воспалительного ответа определялись более высокие уровни цитокинов ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-1 β , повышенный лейкоцитоз в амниотической жидкости и высокий уровень ИЛ-6 в крови пуповины [12].

Внутриматочная инфекция, обусловленная *M. hominis*, ассоциировалась с преждевременными родами, при этом отмечались повышенные уровни ИЛ-1 β и ИЛ-6 в околоплодных водах, а уровень ИЛ-8 не изменялся [13].

U. urealyticum при внутриутробной инфекции вызывает запуск каскада воспалительных реакций и влияет на концентрацию ИЛ-8 в околоплодных водах и пуповинной крови, повышая его уровень [14].

ЦЕЛЬ

Определить уровни провоспалительных цитокинов у рожениц и их новорожденных детей при преждевременных и срочных родах, ассоциированных с персистенцией урогенитальных микоплазм и исследовать связь изменений провоспалительных цитокинов с гестационными инфекционно-воспалительными осложнениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 47 женщин в родах и 47 их новорожденных детей.

В основную группу исследования вошли 27 женщин на сроке беременности от 27 до 36 недель, госпитализированных в связи с развитием регулярной родовой деятельности или с преждевременным излитием околоплодных вод при недоношенной беременности. Группу сравнения составили 20 рожениц с доношенной

беременностью и с самостоятельно развившейся регулярной родовой деятельностью. Критериями исключения из группы явились: тяжелые экстрагенитальные заболевания, резус-сенсibilизация, аномалии развития половых органов, миома матки, многоплодная беременность, беременность после экстракорпорального оплодотворения, антифосфолипидный синдром, а также случаи досрочного родоразрешения по поводу утяжеления гестоза, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и предлежания плаценты с кровотечением.

В группах исследования проводилось изучение акушерско-гинекологического анамнеза, анализ течения беременности и родов.

Идентификация микоплазм (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*) и определение ДНК-нагрузки в соскобах цервикального канала женщины проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с помощью тест-систем «АмплиСенс® Флороценоз/Микоплазмы-FL» и «АмплиСенс® *Mycoplasma genitalium*-FL».

Определение цитокинового статуса проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА). Уровни провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-8 в венозной крови рожениц и пуповинной крови новорожденных исследованы с помощью тест-систем «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ» «ЗАО Вектор-БЕСТ», Россия. Уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 определены у 47 рожениц и их новорожденных детей, ФНО α - у 43 женщин и их детей.

Для изучения взаимосвязи отдельных цитокинов были рассчитаны коэффициенты соотношения ИЛ-6 в венозной крови к ИЛ-8 в венозной крови (ИЛ-6вен/ИЛ-8вен), ИЛ-6 в венозной крови к ФНО α в венозной крови (ИЛ-6вен/ФНО α вен), ИЛ-8 в венозной крови к ФНО α в венозной крови (ИЛ-8вен/ФНО α вен), ИЛ-6 в венозной крови к ИЛ-6 в пуповинной крови (ИЛ-6вен/ИЛ-6пуп), ИЛ-8 в венозной крови к ИЛ-8 в пуповинной крови (ИЛ-8вен/ИЛ-8пуп) и ФНО α в венозной крови к ФНО α в пуповинной крови (ФНО α вен/ФНО α пуп).

Для статистической обработки количественных данных применялись методы вариационной статистики Фишера-Стьюдента с определением доли (p , %) изучаемого признака и стандартной ошибки доли (s_p , %). Для установления значимости различий частот наблюдений при межгрупповом сравнении по долям рассчитан кри-

Таблица 1 Уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α в сыворотке венозной крови рожениц и пуповинной крови при преждевременных и срочных родах, Ме (25, 75%) пг/мл

Цитокины	Основная группа (n=27)	Группа сравнения (n=20)	Уровень значимости
ИЛ-6 в венозной крови	0,20 (0,18; 24,59)	12,02 (6,53; 27,59)	U=184,5, p=0,06
ИЛ-8 в венозной крови	7,94 (5,14; 14,16)	8,85 (5,6; 13,64)	U=245,5, p=0,6
ФНО α в венозной крови	0,124 (0,106; 0,128)*	0,128 (0,124; 1,530)	U=132,5, p=0,02
ИЛ-6 в пуповинной крови	7,98 (0,19; 19,11)	2,68 (0,19; 8,71)	U=211,5, p=0,2
ИЛ-8 в пуповинной крови	21,33 (9,74; 41,33)*	7,82 (6,36; 13,01)	U=136,0, p=0,004
ФНО α в пуповинной крови	2,680 (0,126; 5,860)*	0,126 (0,125; 1,920)	U=143,0, p=0,03

* - статистически значимое различие с группой сравнения

тестом χ^2 и критерий Фишера (Р-односторонний вариант). Для оценки центральной тенденции рассчитана медиана (Me) и интерквартильный размах (25-75 процентов). При отсутствии нормального распределения признаки различия в группах вычисляли с помощью критерия Манна-Уитни (U). При множественных сравнениях была использована поправка Бонферрони для р-уровня статистической значимости. Корреляцию количественных признаков оценивали по коэффициенту Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных производилась при помощи программы «Статистика 6,0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Средний возраст женщин с преждевременными родами составил 26,6±4,4 лет, а в группе со срочными родами - 28,2±4,1 года. Средний срок во время родоразрешения у рожениц основной группы был 32,9±2,6 недель беременности, а в группе сравнения - 38,6±0,9 недель гестации.

По паритету беременности и родов группы существенно не различались.

При различных сроках родоразрешения выявлено статистически значимое различие уровней провоспалительных цитокинов (таблица 1).

При преждевременных родах по сравнению со срочными наблюдались повышенные уровни ИЛ-8 и ФНО α в пуповинной крови на фоне низких значений ФНО α в венозной крови рожениц.

У женщин группы сравнения, согласно критериям отбора, преждевременного излития околоплодных вод не было. В основной группе преждевременное излитие околоплодных вод наблюдалось у 17 (62,9±9,3%) женщин, при этом были получены статистически значимые различия в концентрации провоспалительных цитокинов в венозной крови матери и пуповинной крови новорожденного в зависимости от времени разрыва плодных оболочек. Уровень ИЛ-6 в венозной крови женщин

с преждевременным излитием околоплодных вод был значимо ниже, чем у рожениц со своевременным излитием вод и составил 0,19 (0,18; 19,17) пг/мл и 13,15 (6,52; 29,2) пг/мл, соответственно (U=159,0, p=0,03). В то же время сывороточный уровень ИЛ-8 в пуповинной крови при преждевременном излитии околоплодных вод был значимо выше 21,8 (11,3; 41,93) пг/мл, чем при своевременном - 9,74 (7,13; 21,33) пг/мл (U=144,0, p=0,01).

Изменения уровней цитокинов представлены на рисунке 1.

Так как цитокины функционируют в тесной взаимосвязи друг с другом, нами были определены коэффициенты отношения отдельных провоспалительных цитокинов у рожениц основной группы и группы сравнения.

При преждевременном излитии околоплодных вод и преждевременном развитии родовой деятельности происходят однотипные изменения коэффициента ИЛ-6вен/ИЛ-6пуп. Данный показатель снижается по сравнению с женщинами со своевременным отхождением вод и срочными родами и составляет 0,95 (0,02; 1,01) против 4,74 (0,56; 34,73) - для излития вод (U=156,0, p=0,03) и 0,95 (0,02; 1,62) против 10,98 (1,93; 53,06) - для родов (U=132,0, p=0,003) соответственно.

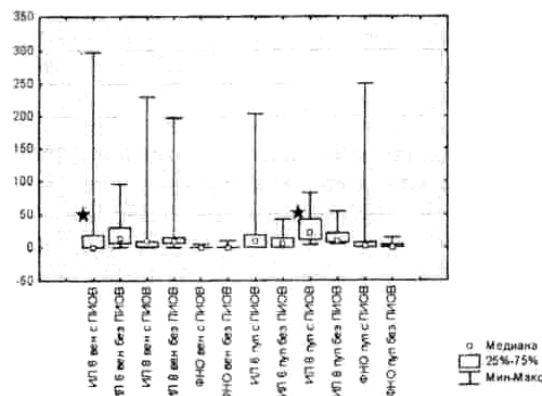
Аналогичные тенденции отмечены для коэффициента ИЛ-8вен/ИЛ-8пуп. При преждевременном излитии околоплодных вод наблюдается снижение его до 0,34 (0,10; 0,69) против 0,92 (0,28; 1,97) у женщин при своевременном излитии вод (U=161,0, p=0,04).

При преждевременных родах выявлено снижение показателя ФНО α вен/ФНО α пуп, который составил 0,82 (0,03; 1,0) против 1,01 (0,56; 2,02) у женщин со срочными родами (U=149,5, p=0,049).

При обследовании методом ПЦР-РВ соскобов из цервикального канала у значимого большинства женщин 37 (78,7±6,0%) был выявлен генетический материал *M.genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *U. parvum* ($\chi^2=30,02$, P<0,0001).

Инфицирование урогенитального тракта микоплазмами статистически значимо чаще наблюдалось у женщин с преждевременными родами ($\chi^2=7,29$, P=0,007): в основной группе урогенитальная колонизация микоплазмами отмечалась у 25 (92,6±5,0%) женщин по сравнению с 12 (60,0±10,1%) женщинами группы сравнения.

По результатам мультиплексной ПЦР-РВ, проведен анализ видовой принадлежности выделенных уре-



* - статистически значимое различие с группой женщин без преждевременного излития околоплодных вод

Рисунок 1 Уровни цитокинов в венозной и пуповинной крови при преждевременном излитии околоплодных вод (ПИОВ)

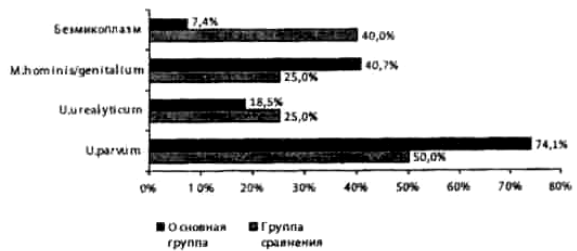


Рисунок 2 Частота выделения различных видов микоплазм из соскобов цервикального канала рожениц при преждевременных и срочных родах

Таблица 2 Уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α в сыворотке венозной крови рожениц при персистенции урогенитальных микоплазм, Me (25, 75%) пг/мл

Цитокины	Наличие микоплазм (n=37)	Без микоплазм (n=10)	Уровень значимости
ИЛ-6 (n=47)	6,63 (0,187; 24,59)	12,7 (0,183; 27,59)	P=0,98
ИЛ-8 (n=47)	8,16 (5,6; 14,12)	11,05 (0,108; 14,77)	P=0,91
ФНО α (n=43)	0,125 (0,122; 0,128)	1,290 (0,124; 5,230)	P=0,09

аплазм у пациенток с преждевременными и срочными родами. Наблюдаемые сочетания различных видов микоплазм в урогенитальном тракте рожениц представлены на рисунке 2.

В обеих группах значимо чаще выявлялась *U. parvum* – у 30 (63,8 \pm 7,0%) пациенток, чем *U. urealyticum*, выделенная у 10 (21,3 \pm 5,9%) пациенток ($\chi^2=17,41$, P<0,0001), и микоплазмы (*M. hominis* и *M. genitalium*), наблюдавшаяся у 16 (34,0 \pm 6,9%) рожениц и во всех случаях в ассоциации ($\chi^2=8,34$, P=0,004).

Нами были изучены сывороточные уровни провоспалительных цитокинов в венозной крови рожениц в зависимости от инфицированности полового тракта микоплазмами (таблица 2).

У рожениц с урогенитальной персистенцией микоплазм получены более низкие медианы уровней провоспалительных цитокинов по сравнению с женщинами без микоплазм. Однако данные различия не были статистически значимыми.

Проанализирован цитокиновый статус рожениц в зависимости от видовой принадлежности выявленных у них микоплазм (таблица 3).

При урогенитальной колонизации *U. urealyticum* концентрация ИЛ-6 в сыворотке венозной крови женщин была в 3 раза выше, чем при персистенции *U. parvum* и сочетанной колонизации *M. hominis* и *M. genitalium*, а концентрация ИЛ-8 и ФНО α независимо от видовой принадлежности персистирующих микоплазм была ниже, чем у женщин без микоплазм. Но статистически значимых различий выявлено не было, что может свидетельствовать о низкой реактивности данных микроорганизмов. При увеличении ДНК-нагрузки *U. parvum* в урогенитальном тракте рожениц увеличивался уровень ФНО α в пуповинной крови новорожденных ($r_s=0,33$, p<0,05).

При урогенитальной персистенции микоплазм выявлено статистически значимое снижение коэффициента

ФНО α всн/ФНО α пуп, который составил 0,82 (0,03; 1,00) у рожениц с наличием микоплазм против 1,33 (0,99; 9,75) у женщин без микоплазм (U=78,0, p=0,01). Данный показатель может свидетельствовать о повышении концентрации ФНО α на локальном уровне (в пуповинной крови) при инфицировании матери микоплазмами.

У женщин основной группы течение беременности в 22 (81,5 \pm 7,5%) случаях осложнялось развитием вагинита, диагностированного по совокупности клинических и бактериоскопических данных, что было значимо чаще, ($\chi^2=6,81$, P=0,009), чем у женщин группы сравнения, где вагинит наблюдался у 9 (45,0 \pm 11,1%) пациенток.

Нами была получена статистически значимая связь между наличием вагинита у беременных и персистенцией у них урогенитальных микоплазм ($r_s=0,34$, p<0,05). Вагиниты отмечались у 29 (78,4 \pm 6,8%) женщин с персистенцией микоплазм в сравнении с 4 (40,0 \pm 15,5%) роженицами без микоплазм ($\chi^2=5,54$, P=0,02).

Были проанализированы сывороточные уровни провоспалительных цитокинов в венозной крови матери и пуповинной крови новорожденного при урогенитальной персистенции микоплазм с наличием или отсутствием вагинита во время беременности. Было выявлено, что при персистенции микоплазм концентрация ИЛ-8 в пуповинной крови у женщин с проявлениями вагинита составила 19,81 (8,93; 32,21) пг/мл против 7,21 (6,24; 7,64) у рожениц без вагинита, что было статистически значимо выше (U=54,0, p=0,03). Также была выявлена взаимосвязь между частотой рецидивов вагинита в течение беременности и сывороточным уровнем ИЛ-8 в пуповинной крови и развитием клинических проявлений хориоамнионита ($r_s=0,33$ и $r_s=0,42$, соответственно, p<0,05). Длительная персистенция микоплазм, особенно в условиях гестационной иммуномодуляции, может способствовать развитию инфекционных осложнений, таких как вагинит, хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек.

Таблица 3 Уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α в сыворотке венозной крови рожениц в зависимости от видовой принадлежности урогенитальных микоплазм, Me (25, 75%) пг/мл

Цитокины	<i>U. parvum</i> (n=30)	<i>U. urealyticum</i> (n=10)	<i>M. hominis</i> , <i>M. genitalium</i> (n=16)	
			<i>M. hominis</i>	Без микоплазм (n=10)
ИЛ-6	6,58 (0,20; 24,59)	18,34 (6,63; 42,19)	6,49 (0,89; 35,69)	12,76 (0,18; 27,59)
ИЛ-8	8,42 (5,60; 14,16)	8,82 (6,76; 14,16)	8,04 (5,79; 17,68)	11,04 (0,11; 14,77)
ФНО α	0,124 (0,106; 0,280)	0,124 (0,126; 1,790)	0,124 (0,123; 0,128)	1,290 (0,124; 5,230)

Выводы

1. Развитие преждевременной родовой деятельности наблюдалось на фоне низких концентраций ФНОα (p=0,02) в венозной крови рожениц и сопровождалось повышением ИЛ-8 (p=0,004) и ФНОα (p=0,03) в пуповинной крови и ростом коэффициентов ИЛ-6вен/ИЛ-6пуп и ФНОαвен/ФНОαпуп. Преждевременное развитие околоплодных вод происходило на фоне снижения материнских уровней ИЛ-6 (p=0,03) и сопровождалось ростом ИЛ-8 в пуповинной крови (p=0,01) и снижением коэффициентов ИЛ-6вен/ИЛ-6пуп (p=0,03) и ИЛ-8вен/ИЛ-8пуп (p=0,04).

2. У женщин с преждевременными родами значительно чаще, чем у женщин со срочными родами наблюдалась урогенитальная колонизация микоплазм (в 92,6% против 60%, соответственно, P=0,007). Лидирующее значение по частоте выявления имела *U. parvum*, наблюдаемая у 63,8% рожениц.

3. При бессимптомной персистенции микоплазм не выявлено значимых изменений уровней провоспалительных цитокинов, что может быть обусловлено низкой иммуногенностью данных микроорганизмов. Для *U. parvum* получена тенденция к увеличению уровня ФНОα в пуповинной крови при увеличении ДНК-копии в урогенитальном тракте рожениц ($r_s=0,33$, $p<0,05$). При урогенитальной персистенции микоплазм выявлено значимое снижение коэффициента ФНОαвен/ФНОαпуп (p=0,01), что может свидетельствовать о повышении концентрации ФНОα на локальном уровне при инфицировании роженицы микоплазмами или переносе ФНОα из материнского кровотока в плодовой.

4. Развитие вагинитов, наблюдаемых при урогенитальном микоплазмозе в 78,4% случаев (p=0,02), приводило к увеличению концентрации ИЛ-8 в пуповинной крови (p=0,03). Частота рецидивов вагинита в течение беременности связана с развитием клиники хориоамнионита ($r_s=0,42$, $p<0,05$).

Таким образом, преждевременные роды сопровождаются изменениями в цитокиновом статусе матери и новорожденного и в большинстве случаев ассоциированы с инфицированием полового тракта матери микоплазмами. Бессимптомная персистенция микоплазм в урогенитальном тракте не вызывает изменений цитокинового статуса матери, но повышает частоту инфекционных осложнений беременности (вагинитов), что приводит к развитию клиники хориоамнионита и росту провоспалительных цитокинов (ИЛ-8 и ФНОα) в пуповинной крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coulam, C. Understanding the immunobiology of pregnancy and applying in to treatment of recurrent pregnancy loss. Early pregnancy / C. Coulam [et al.] // Biol. Med. - 2000. - Vol. 4 (1). - P. 19-29.
2. Piccinni, M.P. Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortions / M.P. Piccinni [et al.] // Nature Med. - 1998. - Vol. 4. - P. 1020-1024.

3. Володин, Н.Н. Цитокины и преждевременные роды / Н.Н. Володин [и др.] // Педиатрия. - 2001. - № 4. - С. 72-76.
4. Михалевич, С.И. Цитокиновая регуляция в развитии осложнений беременности, связанных с инфицированностью урогенитального тракта / С.И. Михалевич, М.Н. Исмаил // Медицинская панорама. - 2004. - № 8. - С. 49-52.
5. Несяева, Е.В. Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика / Е.В. Несяева // Акушерство и гинекология. - 2005. - № 2. - С. 3-7.
6. Andrews, W.W. Cervicovaginal cytokines, vaginal infection, and preterm birth / W.W. Andrews // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2004. - Vol. 190. - P. 1179.
7. Keelan, J.A. Cytokine abundance in placental tissues: evidence of inflammatory activation in gestational membranes with term and preterm parturition / J.A. Keelan [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1999. - Vol. 181. - P. 1530-1536.
8. Захаренкова, Т.Н. Провоспалительные цитокины в патогенезе невынашивания беременности при инфицировании / Т.Н. Захаренкова, Е.И. Барановская // Достижения медицинской науки Беларуси: реценз. научн.-практ. сб. научн. ст. - Мн.: ГУ РНМБ, 2005. - Вып. IX. - С. 140-141.
9. Захаренкова, Т.Н. Роль интерлейкина-6 при невынашивании беременности и наличии маркеров инфекции / Т.Н. Захаренкова, Е.И. Барановская // Актуальные проблемы медицины: материалы Респ. научн.-практ. конф. и 15 науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, посвященных 60-летию Победы ВОВ: в 2 т., Гомель, 18-20 мая 2005г. / Гомел. гос. мед. ун-т; редкол.: С.В. Жаворонок [и др.] - Гомель, 2005. - Т. 2. - С. 15-18.
10. Goepfert, A.R. The Preterm Prediction Study: Association between cervical interleukin-6 concentration and spontaneous preterm birth / A.R. Goepfert [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2001. - Vol. 184. - P. 483-488.
11. Мезенцева, М.В. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии / М.В. Мезенцева [и др.] // Вирусология - 2002. - №1. - С. 44-47.
12. Yoon, B.H. Microbial invasion of the amniotic cavity with *Ureaplasma urealyticum* is associated with a robust host response in fetal, amniotic, and maternal compartments / B.H. Yoon [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1998. - Vol. 179. - P. 1254-1260.
13. Marconi, C. Amniotic fluid interleukin-1 beta and interleukin-6, but not interleukin-8 correlate with microbial invasion of the amniotic cavity in preterm labor / C. Marconi [et al.] // American journal of reproductive immunology. - 2011. - Vol. 65(6). - P. 549-556.
14. Witt, A. IL-8 concentrations in maternal serum, amniotic fluid and cord blood in relation to different pathogens within the amniotic cavity / A. Witt [et al.] // Journal of perinatal medicine. - 2005. - Vol. 33 (1). - P. 22-26.