

АКУШЕРСТВО  
ТА ГІНЕКОЛОГІЯOBSTETRICS AND  
GYNECOLOGY

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL ARTICLE

УДК [618.3-06:616.98:578.822В19]:612.017:577.27

ПОКАЗНИКИ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ЖІНОК, ІНФІКОВАНИХ  
ПАРВОВІРУСОМ В19, В РІЗНІ ПЕРІОДИ ВАГІТНОСТІ**Бондаренко Н.П., Лакатош В.П., Лакатош П.В., Антонюк М.І.**  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ**Indicators of cytokine status in women, infected by parvovirus B19, in different periods of pregnancy**  
**Bondarenko N.P., Lakatoch W.P., Lakatoch P.W., Antonuk M.I.****Kyiv National Medical University n.a A.A. Bogomolets**

The aim of the study was to study the number of proinflammatory cytokines (FNP- $\alpha$ , IL-2, IL-8) and anti-angiogenic IL-10 in the serum of pregnant women with parvovirus infection at different gestational age.

**Methods and materials.** 129 pregnant women (from 19 to 39 years old, the average age was  $26 \pm 6$  years) were diagnosed with parvovirus B19 at different stages of pregnancy. In the blood serum, the level of FNP- $\alpha$ , (IL-2, IL-8, IL-10) was determined by the method of enzyme immunoassay using test systems ("ProCon", Russia).

**The result.** A cytokine profile of the blood serum was studied in 129 pregnant women, infected with parvovirus B19 and 16 women with physiological pregnancy in I, II and III trimesters. Each group of pregnant women (I, II, III) was divided into two subgroups, depending on the presence or absence of clinical complications. The concentration of TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-8, IL-10 was determined by the method of enzyme immunoassay.

A significant increase of the levels of proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-8) was observed in the blood serum in infected pregnant women against a background of insignificant decrease of anti-inflammatory IL-10 level in almost equal terms in different gestation periods: the excess of control values for TNF-1,92-1,89-1,84 times, respectively, in the I, II and III trimesters, for IL-2 – 1,61-1,64-1,78 times, for IL-8 – 4,80-4,33-3,91 times, for IL-10 – 1.15-1.11-1.08 times. Several studies have demonstrated that in infected pregnant women with clinical complications was observed the greatest increase of TNF- $\alpha$ , IL-8 levels and to a lesser extent IL-2 than in women in whom pregnancy was completed successfully.

**Key words:** pregnancy, parvovirus infection, cytokine profile of blood.

**Показники цитокінового статусу у жінок, інфікованих парвовірусом В19, в різні періоди вагітності**  
**Бондаренко Н.П., Лакатош В.П., Лакатош П.В., Антонюк М.І.****Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ**

Метою роботи було дослідження вмісту прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-8) та антизапального ІЛ-10 в сироватці крові вагітних з парвовірусною інфекцією в різні терміни гестаційного періоду.

**Методи і матеріали** Обстежено 129 вагітних жінок інфікованих парвовірусом В19 у різних термінах вагітності (від 19 до 39 років, середній вік складав  $26 \pm 6$  років). В сироватці крові визначали рівень вмісту ФНП- $\alpha$ , (ІЛ)-2, ІЛ-8, ІЛ-10 за методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем ("ProCon", Росія).

**Результат.** У 129 вагітних, інфікованих парвовірусом В19, і 16 жінок з фізіологічною вагітністю в I, II та III триместрах проведено дослідження цитокінового профілю сироваток крові. Кожна група вагітних жінок (I, II, III) були розподілені на дві підгрупи в залежності від наявності або відсутності клінічних ускладнень.

Концентрацію ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-8, ІЛ-10 визначали за методом імуноферментного аналізу. В сироватці крові інфікованих вагітних спостерігалось достовірне підвищення рівнів прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-8) на тлі незначного зниження рівня протизапального ІЛ-10 майже в однаковій мірі в різні терміни

гестації: перевищення контрольних величин для ФНО- $\alpha$  становило 1,92-1,89-1,84 рази відповідно в I, II та III триместрах, для ІЛ-2 – 1,61-1,64-1,78 рази, для ІЛ-8 – 4,80-4,33-3,91 рази, для ІЛ-10 – 1,15-1,11-1,08 рази. У інфікованих вагітних за наявності клінічних ускладнень спостерігалось найбільше підвищення рівнів ФНО- $\alpha$ , ІЛ-8 і в меншій мірі ІЛ-2, ніж у жінок, в яких вагітність була завершена вдало.

**Ключові слова:** вагітність, парвовірусна інфекція, цитокиновий профіль крові.

### **Показатели цитокинового статуса женщин, инфицированных парвовирусом В19, в разные периоды беременности**

**Бондаренко Н.П., Лакатош В.П., Лакатош П.В., Антонюк М.И.**

**Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев**

Целью работы было исследование количества провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-8) и противовоспалительного ІЛ-10 в сыворотке крови беременных женщин с парвовирусной инфекцией на разных сроках гестационного периода.

**Методы и материалы.** Обследовано 129 беременных женщин (от 19 до 39 лет, средний возраст составил  $26 \pm 6$  лет) инфицированных парвовирусом В19 на разных сроках беременности. В сыворотке крови определяли уровень содержания ФНО- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-8, ІЛ-10 методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ("ProCon", Россия).

**Результат.** У 129 беременных, инфицированных парвовирусом В19, и 16 женщин с физиологической беременностью в I, II и III триместрах проведено исследование цитокинового профиля сывороток крови. Каждая группа беременных (I, II, III) были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия клинических осложнений. Концентрацию ФНО- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-8, ІЛ-10 определяли методом иммуноферментного анализа. В сыворотке крови инфицированных беременных женщин наблюдалось достоверное увеличение уровней провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-8) на фоне незначительного снижения уровня противовоспалительного ІЛ-10 почти в равной степени в разные сроки гестаии: превышение контрольных величин для ФНО- $\alpha$  составило 1,92-1,89-1,84 раза соответственно в I, II и III триместрах, для ІЛ-2 – 1,61-1,64-1,78 раза, для ІЛ-8 – 4,80-4,33-3,91 раза, для ІЛ-10 – 1,15-1,11-1,08 раза. У инфицированных беременных при наличии клинических осложнений наблюдалось наибольшее повышение уровней ФНО- $\alpha$ , ІЛ-8 и в меньшей мере ІЛ-2, чем у женщин, у которых беременность завершилась благополучно.

**Ключевые слова:** беременность, парвовирусная инфекция, цитокиновый профіль крові.

#### **Адреса для корреспонденції:**

**Бондаренко Наталія Петрівна** – кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства і гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; м. Київ, бул. Т. Шевченка, 17; тел. 044 234 22 71; e-mail: ag1nmu@i.ua

**Лакатош Володимир Павлович** – доктор медичних наук, професор кафедри акушерства і гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; м. Київ, бул. Т. Шевченка, 17; тел. 044 234 22 71; e-mail: ag1nmu@i.ua

До теперішнього часу остаточно не вирішено питання визначення маркерів розвитку патологічного перебігу вагітності при вірусних інфекціях, зокрема, парвовірусній інфекції, яка часто приводить до ушкодження плоду з розвитком неімунного набряку або тяжкої анемії (внаслідок тропності вірусу до еритроцитарних стовбурових клітин). На період інфікування імунна система плода є ще незрілою та не може подолати інфекцію, яка в результаті призводить до потенційно летальної водянки плода [10].

На сучасному етапі оцінка стану плода та прогнозування завершення вагітності можливі за результатами дослідження протизапальних цитокінів, які відіграють важливу роль у розвитку імунної відповіді клітинного і гуморального типу і забезпечують процеси міжклітинної кооперації, зростання і диференціювання лімфоїдних клітин, гемопоезу, ангиогенезу тощо [11]. За допомогою цитокінів та їх рецепторів відбувається взаємодія трофобласта і клітиндецидуальної оболонки, що забезпечує толерантність між організмом матері і плодом [2].

При нормальному перебігу вагітності цитокіновий баланс зміщується в бік імуносупресивних цитокінів (інтерлейкіну (ІЛ)-4, ІЛ-10), що пригнічують реакції клітинного імунітету і стимулюють виробку блокуючих антитіл [6]. Встановлено, що на розвиток нормальної вагітності благотворно може впливати стабільна концентрація фактора некрозу пухлин (ФНП)- $\alpha$ , ІЛ-8 впродовж всієї вагітності, що пов'язано з активацією факторів вродженого імунітету [4]. ФНП- $\alpha$  є багатофункціональним цитокіном з прозапальними імунорегуляторними властивостями. Під впливом ФНП- $\alpha$  відбувається активація натуральних кілерів, здатних здійснювати лізис трофобласту; справляє хемотактичну дію на моноцити, викликає експресію молекул адгезії на поверхні ендотеліальних клітин, приймає участь в регуляції процесів апоптозу клітин плаценти [4, 12]. При ускладненій вагітності гіперсекреція ФНП- $\alpha$  призводить до істотного збільшення числа апоптичних клітин трофобласту, що може сприяти невиношуванню вагітності [13]. Виявлена двояка роль ІЛ-8 в репродуктивному аспекті: приймає участь в процесах овуляції, запліднення та імплантації ембріона, в регуляції дозрівання шийки матки і початку родової діяльності, забезпечує ангиогенез та захист плацентарних оболонок [8]. ІЛ-8 є хемоатрактантом для нейтрофілів, які мігрують в шийку матки і виробляють ММП-8 (нейтрофілну колагеназу) і нейтрофілну еластазу – ферменти, що беруть участь в руйнуванні міжклітинного матриксу [9]. Підвищення рівня ІЛ-8 свідчить про втягування цитокіну в патологічний процес при передчасних пологах. Присутність ІЛ-2 необхідна для процесів плацентації, дозрівання і функціонування трофобласту, може надавати трофічну дію на клітини плаценти [7] і при фізіологічному перебігу вагітності концентрація ІЛ-2 достовірно нижче, ніж при загрозі її переривання [1, 5].

Високий рівень цитокінів в крові завжди свідчить про порушення принципу локальності функціонування цитокінової мережі і може спостерігатися при інтенсивних запальних процесах, що супроводжуються генералізованою активацією клітин імунної системи.

Метою роботи було дослідження вмісту прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-8) та антизапального ІЛ-10 в сироватці

крові вагітних з парвовірусною інфекцією в різні терміни гестаційного періоду.

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 129 вагітних жінок інфікованих парвовірусом В19 (від 19 до 39 років, середній вік складав  $26 \pm 6$  років).

Пацієнтки розподілені на три групи (I, II, III групи) в залежності від періоду вагітності. Вагітні без клінічних ускладнень об'єднані в групи Ia, IIa та IIIa підгрупи, за наявності клінічних ускладнень вагітності – в Ib, IIb та IIIb підгрупи. Контрольну групу склали 16 здорових вагітних в різні періоди вагітності.

В сироватці крові визначали вміст ФНП- $\alpha$ , (ІЛ)-2, ІЛ-8, ІЛ-10 за методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем ("ProCon", Росія).

Статистична обробка одержаних результатів проводилася за стандартними методами варіаційної статистики з урахуванням розбіжностей за t критерієм Ст'юдента, яку оцінювали за допомогою показника довірчої ймовірності (p), меншого за 0,05, за допомогою програми Microsoft Office Excel 2003 for Windows та STATISTICA 6.1 [3].

**Результати та їх обговорення.** У вагітних I групи спостерігалось достовірне підвищення відносно контрольних показників рівня ФНП- $\alpha$  на 92,2%, ІЛ-2 – на 61,0% (табл. 1). Вміст ФНП- $\alpha$  в сироватках жінок Ia та Ib підгруп був підвищеним, але достовірних відмінностей не виявлено при порівнянні між собою, хоча невелике перевищення встановлено у вагітних Ib підгрупи. Концентрація ІЛ-2 в сироватках жінок Ia та Ib підгруп була підвищеною, але у вагітних Ib підгрупи збільшення понад контролю було менше, ніж у жінок підгрупи Ia. Підвищення продукції ІЛ-2 з одного боку може привести до посилення секреції інших прозапальних цитокінів, з іншого – є необхідним для нормального перебігу вагітності.

В сироватці крові інфікованих вагітних спостерігалось суттєве підвищення рівня хемокіну ІЛ-8 в 4,8 рази порівняно до жінок групи контролю. В більшій мірі зростання рівня ІЛ-8 відбувалось у вагітних підгрупи Ib (в 4,9 рази) проти підгрупи Ia (в 4,1 рази), але статистично достовірних відмінностей не встановлено. Значне підвищення показника ІЛ-8 в сироватці крові інфікованих вагітних вказує на ступінь гостроти запалення та розвиток ускладнень вагітності і може бути важливою прогностичною ознакою завершення вагітності.

Таблиця 1

**Цитокіновий профіль сироватки периферичної крові жінок I групи, інфікованих В19-інфекцією, і в залежності від наявності клінічних ускладнень вагітності**

Показники	Вагітні жінки, I триместр (n=50), M $\pm$ m					
	здорові (n=5)	інфіковані (n=45)	група Ia (n=6)	$\Delta$ , %	група Ib (n=39)	$\Delta$ б, %
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	14,2 $\pm$ 1,6	27,3 $\pm$ 2,2*	25,3 $\pm$ 2,7*	+7,2	27,6 $\pm$ 2,1*	+94,4
ІЛ-2, пг/мл	0,82 $\pm$ 0,13	1,32 $\pm$ 0,14*	1,61 $\pm$ 0,12*	+96,3	1,27 $\pm$ 0,15*	+54,9
ІЛ-8, пг/мл	5,9 $\pm$ 0,9	28,3 $\pm$ 2,5*	24,3 $\pm$ 3,2*	+311,9	28,9 $\pm$ 2,6*	+389,8
ІЛ-10, пг/мл	43,7 $\pm$ 2,7	38,1 $\pm$ 2,2	35,2 $\pm$ 2,6*	-19,4	38,6 $\pm$ 2,1	-11,7

**Примітки тут і в табл. 2:**

- \* –  $p < 0,05$  в порівнянні до групи здорових вагітних жінок;
- різниця в порівнянні з даними здорових вагітних

Предметом подальших досліджень було визначення ІЛ-10, який відносять до протизапальних цитокінів, синтезується Т-хелперами 2-го типу, моноцитами, цитотоксичними клітинами і є інгібітором активності Т-хелперів 1-го типу, пригнічує продукцію прозапальних цитокінів. У вагітних І групи продемонстровано зниження (на 12,8%) рівня ІЛ-10 відносно контрольного показника. Достовірне зменшення виявлено в підгрупі жінок, в яких не зафіксовано серйозних ускладнень (Ia), хоча понижений рівень ІЛ-10 був виявлений в обох підгрупах в порівнянні до вагітних групи контролю. Незначне підвищення у вагітних Іб підгрупи при порівнянні двох підгруп ймовірно пов'язано з компенсаторною реакцією на значне підвищення прозапальних цитокінів в умовах активної запальної реакції.

У вагітних жінок в ІІ триместрі, також, як і у вагітних в І триместрі, спостерігалось підвищення рівня ФНП-α та ІЛ-2 в сироватці крові відносно контрольного показника (на 88,8% та 64,1%,  $p < 0,05$ ) (табл. 2). При порівнянні підгруп вагітних було виявлено підвищення ФНП-α в сироватці крові в більшій мірі у пацієнок ІІб підгрупи, а рівень ІЛ-2 – у вагітних ІІа підгрупи.

Таблиця 2

**Цитокиновий профіль сироватки периферичної крові жінок ІІ групи, інфікованих В19-інфекцією, і в залежності від наявності клінічних ускладнень вагітності**

Показники	Вагітні жінки, ІІ триместр (n=54), M±m					
	здорові (n=6)	інфіковані (n=48)	група Іа (n=19)	Δа, %	група Іб (n=29)	Δб, %
ФНП-α, пг/мл	17,8±1,9	33,6±2,2*	31,9±2,3*	+79,2	34,8±2,4*	+95,5
ІЛ-2, пг/мл	2,34±0,26	3,84±0,30*	4,27±0,28*	+82,5	3,57±0,32*	+52,6
ІЛ-8, пг/мл	6,1±0,7	26,4±2,9*	23,1±2,3*	+278,7	28,5±2,1*	367,2
ІЛ-10, пг/мл	41,3±2,4	37,2±2,8	36,9±2,7	-10,6	37,4±3,1	-9,4

Суттєве підвищення рівня ІЛ-8 (в 4,3 рази) спостерігалось в сироватці крові інфікованих вагітних ІІ групи порівняно до жінок групи контролю. У вагітних підгрупи ІІа спостерігалось перевищення контрольного показника в 3,8 рази, у жінок ІІб підгрупи – в 4,7 рази, достовірних відмінностей не встановлено.

При визначенні ІЛ-10 в сироватці крові вагітних ІІ групи, інфікованих парвовірусом, виявлено його зниження на 9,9% відносно групи здорових вагітних. Значних зсувів при порівнянні показників ІЛ-10 в підгрупах вагітних між собою не встановлено, а відносно контролю були незначно понижені.

При аналізі цитокинового профілю в сироватках крові вагітних жінок в ІІІ триместрі встановлено підвищення рівня ФНП-α та ІЛ-2 порівняно до аналогічного показника групи здорових вагітних відповідного триместру на 84,8%

та 78,2% ( $p < 0,05$ ) (табл. 3), що визначалось, в першу чергу, більшою кількістю пацієнок ІІІа підгрупи, в яких рівень ФНП-α перевищував контрольний на 81,9%, а рівень ІЛ-2 – 85,8%.

Таблиця 3

**Цитокиновий профіль сироватки периферичної крові жінок ІІІ групи, інфікованих В19-інфекцією, і в залежності від наявності клінічних ускладнень вагітності**

Показники	Вагітні жінки, ІІІ триместр (n=41), M±m					
	здорові (n=5)	інфіковані (n=36)	група Іа (n=30)	Δа, %	група Іб (n=6)	Δб, %
ФНП-α, пг/мл	23,2±2,4	42,8±2,1*	42,2±2,0*	+81,9	45,6±1,8*	+96,6
ІЛ-2, пг/мл	1,97±0,28	3,51±0,25*	3,66±0,23*	+85,8	2,78±0,34*	+41,1
ІЛ-8, пг/мл	6,4±1,1	25,0±2,6*	24,2±2,2*	+278,1	29,3±3,3*	357,8
ІЛ-10, пг/мл	38,6±2,9	35,4±2,5	35,3±2,3	-8,5	36,2±3,1	-6,2

**Примітки:**

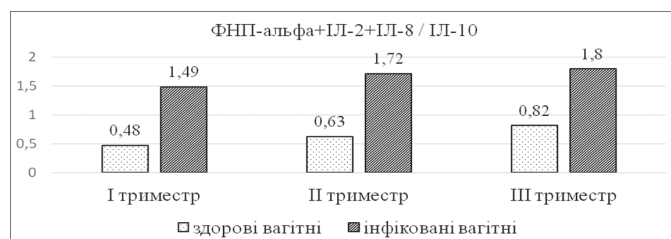
- \* –  $p < 0,05$  в порівнянні до групи здорових вагітних жінок;
- –  $p < 0,05$  в порівнянні до вагітних групи ІІІа;
- Δ – різниця в порівнянні з даними здорових вагітних

В сироватці крові інфікованих вагітних ІІІ групи порівняно до жінок групи контролю було відмічено майже чотирикратне перевищення рівня ІЛ-8 (в 3,9 рази,  $p < 0,05$ ). При порівнянні груп вагітних в залежності від наявності клінічних ускладнень виявлено перевищення контрольного показника в 3,8 рази у вагітних підгрупи ІІІа і в 4,6 рази – у жінок ІІІб підгрупи, достовірних відмінностей не встановлено.

При аналізі рівня ІЛ-10 в сироватці крові вагітних ІІІ групи, інфікованих В19-вірусом, виявлялося його зниження на 8,3% відносно групи здорових вагітних. Значних зсувів при порівнянні показників ІЛ-10 в підгрупах вагітних між собою не встановлено, а відносно контролю вони були незначно понижені (на 8,5% та 6,2%).

Отже, в результаті дослідження виявлено порушення у інфікованих В19-вірусом вагітних цитокинового балансу з переважанням прозапальних імунорегуляторних факторів, що беруть участь в розвитку запальних реакцій, на що вказували високі показники ФНП-α, ІЛ-2 та ІЛ-8 на тлі одночасного зниження рівня ІЛ-10, що проявлялось збільшенням співвідношення ФНП-α+ІЛ-2+ІЛ-8/ІЛ-10 в різні терміни гестації: в І триместрі індекс дорівнював 1,49 проти 0,48 у здорових вагітних, в ІІ та ІІІ триместрах – відповідно 1,72 та 2,01 проти 0,63 та 0,82 в контрольних групах (рис. 1).

Зростання індексу, який характеризував співвідношення ФНП-α+ІЛ-2+ІЛ-8/ІЛ-10, впродовж вагітності підвищувався як в групі інфікованих вагітних, так і в групах здорових вагітних, при цьому перевищення індексу інфікованих пацієнок контрольного параметру було найбільшим в І триместрі – в 3,1 рази проти 2,7 та 2,2 рази в ІІ та ІІІ триместрах.



**Рис. 1 – Співвідношення про- та анти запальних цитокінів у вагітних, інфікованих парвовірусом, в різні терміни вагітності**

Таким чином, аналіз отриманих даних щодо вмісту цитокінів в сироватці крові вагітних жінок виявив зміну співвідношення прозапальних (ІЛ-8, ІЛ-2 та ФНП- $\alpha$ ) та антизапального (ІЛ-10) цитокінів, що може демонструвати ознаку системної імунної відповіді на інфікування В19 в різні періоди вагітності: спостерігалось достовірне підвищення рівнів прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-8) на тлі незначного зниження рівня протизапального ІЛ-10 майже в однаковій мірі в різні терміни вагітності: перевищення контрольних величин для ФНП- $\alpha$  становило 1,92-1,89-1,84 рази відповідно в I, II та III триместрах, для ІЛ-2 – 1,61-1,64-1,78 рази, для ІЛ-8 – 4,80-4,33-3,91 рази, для ІЛ-10 – 1,15-1,11-1,08 рази. Враховуючи, що прозапальні цитокіни, що формують запальний процес, переважають над регуляторним цитокіном, можна зробити висновок про порушення балансу про- і протизапальних цитокінів. Найбільш виражені зміни в групі інфікованих вагітних I-III триместрів виявлені при дослідженні рівня ІЛ-8, який являє собою ранній прозапальний цитокін, активуючий нейтрофіли. Найбільше підвищення рівня ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8і в меншій мірі – рівня ІЛ-2 спостерігалось у інфікованих вагітних за наявності клінічних ускладнень, ніж у жінок, в яких вагітність була завершена вдало без ускладнень.

## Висновки.

1. Встановлено достовірне підвищення рівнів прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-8 на тлі незначного зниження рівня протизапального ІЛ-10 в сироватці крові інфікованих вагітних, що приводило до збільшення співвідношення ФНП- $\alpha$  +ІЛ-2+ІЛ-8/ІЛ-10 в I-III триместри в 1,49–1,72–2,01 проти 0,48–0,63–0,82 у здорових вагітних.
2. Гострий запальний процес у вагітних з парвовірусною інфекцією характеризувався значним підвищенням рівня ІЛ-8 в різні терміни гестації (в 4,8; 4,3 та 3,9 рази).
3. У інфікованих вагітних за наявності клінічних ускладнень спостерігалось найбільше підвищення рівнів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8 і в меншій мірі –рівня ІЛ-2, ніж у жінок, в яких вагітність була завершена вдало без ускладнень.

## Література

1. Кадырова Л.В. Сывороточный уровень ІЛ-2 и ІЛ-15 в динамике беременности / Л. В. Кадырова, Н. Ю. Сотникова // *Мать и дитя в Кузбассе* – 2014 – № 2 (57) – С. 46-48.

2. Михайлов А.В. Особенности продукции противовоспалительных и провоспалительных цитокинов при беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод / А.В. Михайлов, Л.И. Дятлова, Т.Е. Занорина // *Современные наукоемкие технологии* – 2013 – № 1 – С. 115-116.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва – Москва: Медиа Сфера, 2002 – 312 с.
4. Сухих Г.Т. Иммуные механизмы в физиологии и патологии беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // *Иммунология* – 2005 – Т. 9, № 2 – С. 103-108.
5. A correlation of pregnant cyterm, disease activity, serum female hormones, and cytokines inuveitis / C. Chan, G. Reed, Y. Kim [et al.] // *Brit. J. Ophthal.* – 2004 – Vol. 88. – P. 1506-1509.
6. Coulam C. Understanding The Immunobiology of Pregnancy and apply in gitto treatment of recurrent pregnancy loss. Early pregnancy / C. Coulam // *Biol. Med.* – 2000. – Vol. 4 (1). – P. 19-29.
7. Cytokine production by maternall ymphocytes during normal human pregnancy and in unex plainedre current spontaneous abortion / R. Raghupathy, M. Makhseed, F. Azizieh [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 15 (3). – P. 713-718.
8. Hormonal and embryonic regulation of chemokines ІЛ-8, MCP-1 and RANTES in the human endometrium during the window of implantation / P. Caballero-Campo, E. Dominguez, J. Coloma [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 8. – P. 375-384.
9. Matrix metalloproteinase-1 and -9 in cervicovaginal fluid from women during pregnancy and in labor / K. Dijkstra, E. Kuszynski, C.J. Lockwood, G.H.A. Visser // *Prenat. Neonat. Med.* – 2001. – 6. – P. 122-128.
10. Parvovirus B19 infection in hydropsfetalis / L. Kaiser, F. Sukosd, B. Veszpremi [etal.] // *Orv. Hetil.* – 2000. – Vol. 141 (30). – P. 1661-1665.
11. Serum pro in flammatory cytokines in physiological and pre-eclamptic pregnancies / B.D. La Marca, M.J. Ryan, J.S. Gilbert [et al.] // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2007 – Vol. 9 (6). – P. 480-485.
12. Staszewski-Chavez S. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy / S. Staszewski-Chavez, V. Abrahams, G. Mor // *Endocr. Rev.* – 2005. – Vol. 10 (1). – P. 210-221.
13. S. Ashton. Uterine spiral artery remode lignin volves endothelial apoptosis induced by extra villous trophoblasts through Fas/FasL interactions / S. Ashton, G. Whitley, P. Dash [et al.] // *Arterioscler. Thomb. Vase. Biol.* – 2005. – Vol. 25 (1). – P. 102-108.

## REFERENCES

1. Kadyrova L.V. (2014) "Syvorotochniy uroven IL-2 i IL-5 v dinamike beremennosti" [Serum level IL-2 & IL-5 in pregnancy's dynamic]. Kadyrova L.V., N.Yu. Sotnikova (2014). *Mat' i ditya v Kuzbasse* [Mother & child in Kuzbass]. 46-48 [In Russian]
2. Mikhaylov A.V. (2013) "Osobennosti produktsii protivovospalitelnykh i provospalitelnykh citokinov pri beremennosti, oslozhnennoy prezhdevremennym izlitiem okoloplodnykh vod" [Features of production anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines at pregnancy that have been complicated by premature release amniotic fluid] Mikhaylov A.V., Dyatlova L.I., Zaporina T.E. (2013). "Sovremennye naukoemkie tekhnologii" [Modern Scientific Technologies]. 115-116 [in Russian]
3. Rebrova O.Yu. (2002) "Statisticheskiy analiz meditsinskih dannykh: primeneniye paketa prikladnykh programm 'STATISTICA'" [Statistical analysis of medical data: using the applied programs package 'STATISTICA'] Moscow: Media Sphere, 312 [in Russian]
4. Sukhikh G.T. (2005). "Immunnye mekhanizmy v fiziologii i patologii beremennosti" [The physiology & pregnancy pathology immune mechanisms]. G.T. Sukhikh, Vanko L.V. (2005). "Immunologiya" [Immunology]. 103-108. [in Russian]
5. Chan C., Reed G., Kim Y., [et al.], Brit. J. Ophthalm. (2004). A correlation of pregnancy term, disease activity, serum female hormones, and cytokines in uveitis. 1506-1509.
6. Coulam C. Understanding The Immunobiology of Pregnancy and applying into treatment of recurrent pregnancy loss. Biol. Med. Coulam C. (2000) Early pregnancy. Biol. Med. 19-29.
7. Raghupathy R., Makhseed M., Azizieh F., [et al.] (2000). Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. Hum. Reprod. 713-718.
8. Caballero-Campo P., Dominguez E., Coloma J., [et al.] (2002). Hormonal and embryonic regulation of chemokines IL-8, MCP-1 and RANTES in the human endometrium during the window of implantation. Mol. Hum. Reprod. 375-384.
9. Dijkstra K., Kuszynski E., Lockwood C.J., Visser G.H.A., (2001). Matrix metalloproteinase-1 and -9 in cervicovaginal fluid from women during pregnancy and in labor. Prenat. Neonat. 122-128.
10. Kaiser L., Sukosd F., Veszpremi B. [et al.] (2000). Parvovirus B19 infection in hydrops fetalis. Orv. Hetil. 1661-1665.
11. La Marca B.D., Ryan M.J., Gilbert J.S., [et al.]. (2007). Serum pro-inflammatory cytokines in physiological and pre-eclamptic pregnancies. Curr. Hypertens. Rep. 480-485.
12. Staszewski-Chavez S., Abrahams V., Mor G. (2005). The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy Endocr. Rev. 210-221.
13. Ashton S., Whitley G., Dash P. [et al.] (2005). Uterine spiral artery remode lignin involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions. Arterioscler. Thomb. Vase. Biol. 102-108.

**Відомості про авторів:**

**Бондаренко Наталія Петрівна** – кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства і гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; м. Київ, бул. Т. Шевченка, 17; тел. 044 234 22 71; e-mail: ag1nmu@i.ua

**Лакатош Володимир Павлович** – доктор медичних наук, професор кафедри акушерства і гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; м. Київ, бул. Т. Шевченка, 17; тел. 044 234 22 71; e-mail: ag1nmu@i.ua

© Н.П. Бондаренко, В.П. Лакатош, П.В. Лакатош, М.І. Антонюк, 2017