

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ НА РАЗЛИЧНЫЕ ТРИМЕСТРЫ ГЕСТАЦИИ

Холименко И. М.¹,
Шатохин М. Н.²,
Конопля А. А.³,
Евсегнеева И. В.⁴,
Маврин М. Ю.²

¹ Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Министерства здравоохранения Курской области, Курск, Российская Федерация.

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация.

³, Общество с ограниченной ответственностью «СТОМЕД», Медицинский центр, Москва, Российская Федерация.

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация.

**CYTOKINE PROFILE OF BLOOD SERUM IN ACUTE PYELONEPHRITIS
AT DIFFERENT TRIMESTERS OF GESTATION**

Kholimenko I. M. ^a,
Shatokhin M. N. ^b,
Konoplja A. A. ^c,
Evsegneeva I. V. ^d,
Mavrin M. Ju. ^b

^aRegional budgetary healthcare institution "Kursk regional multidisciplinary clinical hospital" of the Ministry of Health of the Kursk region, Kursk, Russian Federation.

^bFederal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

^cLimited Liability Company "STOMED" Medical center, Moscow, Russian Federation.

^dI.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

Резюме

Введение. Среди бактериальных поражений, являющихся угрозой для жизни и состояния здоровья фертильных женщин, одно из первых мест занимают инфекции мочевыделительных путей при беременности, среди которых именно гестационный пиелонефрит занимает ведущую позицию в структуре причин госпитализации в стационар и развитию негативных реакций на течение беременности. Основополагающее значение для начала, развития и положительного окончания острого пиелонефрита беременных отводится состоянию иммунитета матери и особенно врожденного звена. Особую роль играет состояние цитокинов различных типов в формировании «цитокинового каскада», точнее соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Рост заболеваемости пиелонефритом беременных и его порой неблагоприятные исходы показывают недостаточную осведомленность и не изученность, а также непонимание всех сторон патогенеза данной болезни, особенно это касается цитокинового статуса беременных женщин на местном и системном уровнях.

Цель исследования: изучение динамики цитокинового профиля плазмы периферической крови при остром пиелонефрите на различных триместрах беременности до и после лечения

Материал и методы. В исследование были включены 143 женщины (средний возраст $25,3 \pm 5,2$ лет), разделенных на группы: сравнения: из здоровых небеременных женщин и с физиологической беременностью на 1, 2 и 3 триместре без патологии почек, основные: беременные с острым серозным пиелонефритом в первом, втором и третьем триместрах беременности, а также две группы женщин с острым пиелонефритом на 2 и 3 триместре гестации с базисным лечением без и включением иммуномодулятора Виферон. В плазме периферической крови изучена динамика изменения цитокинового профиля до (при поступлении в стационар) и после лечения (при выписке из стационара).

Результаты. При остром серозном пиелонефрите на всех триместрах беременности содержание цитокинов на системном уровне оказалось повышенным, особенно во 2 и 3 триместре, что свидетельствует о наличии иммунного воспаления. Проведенное базисное лечение полноценно не нормализует измененные параметры цитокинового профиля, в основном на 2 и 3 триместре гестации. Лучшим корригирующим эффектом обладает фармакотерапия с добавлением к базисному лечению препарата Виферон. Результаты проведенной работы расширяют существующие представления об участии цитокинов в патогенезе острого пиелонефрита на разных триместрах беременности.

Ключевые слова: цитокины, острый пиелонефрит при беременности, коррекция нарушений.

Abstract

Introduction. Among bacterial infections that pose a threat to the life and health of women, urinary tract infections occupy a leading position in the structure of reasons for hospitalization and the development of negative reactions during pregnancy. The fundamental importance for the onset and end of acute pyelonephritis is given to the state of the innate link of immunity. A special role is given to cytokines of various types in the formation of the “cytokine cascade”. The increase in the incidence of pyelonephritis in pregnant women shows insufficient awareness and lack of study, as well as a lack of understanding of all aspects of the pathogenesis of this disease, especially regarding the cytokine status of pregnant women at the local and systemic levels.

Research objective: to study the dynamics of the cytokine profile of peripheral blood plasma in acute pyelonephritis in different trimesters of pregnancy before and after treatment

Material and methods. The study included 143 women (mean age 25.3 ± 5.2 years), divided into groups: comparison: healthy non-pregnant women and women with physiological pregnancy in the 1st, 2nd and 3rd trimesters without kidney pathology, main: pregnant women with acute serous pyelonephritis in the first, second and third trimesters of pregnancy, as well as two groups of women with acute pyelonephritis in the 2nd and 3rd trimesters of gestation with basic treatment without and including the immunomodulator Viferon. In the plasma of peripheral blood, the dynamics of changes in the cytokine profile before and after treatment were studied.

Results. In acute serous pyelonephritis in all trimesters of pregnancy, the cytokine content at the systemic level was increased, especially in the 2nd and 3rd trimesters, which indicates the presence of immune inflammation. The basic treatment does not fully normalize the altered parameters of the cytokine profile, mainly in the 2nd and 3rd trimesters of gestation. The best corrective effect is achieved by pharmacotherapy with the addition of Viferon to the basic treatment. The results of the work expand the existing understanding of the participation of cytokines in the pathogenesis of acute pyelonephritis in different trimesters of pregnancy.

Keywords: cytokines, acute pyelonephritis during pregnancy, correction of disorders.

1 Введение

Среди бактериальных поражений, являющихся угрозой для жизни и состояния здоровья фертильных женщин, одно из первых мест занимают инфекции мочевыделительных путей при беременности, среди которых именно гестационный пиелонефрит занимает ведущую позицию в структуре причин госпитализации в стационар и развитию негативных реакций на течение беременности [15]

Вследствие анатомических и физиологических изменений мочевыводящих путей беременных (пережатие мочеточников увеличенной маткой, смещение мочевого пузыря книзу, расширение почечной лоханки и мочеточника) нередко развивается острый гестационный пиелонефрит и чаще это случается во втором и третьем триместре гестации. Не исключено, что в механизме развития острого гестационного пиелонефрита играет нарушение баланса между эстрогенами и прогестероном в крови беременной в сторону повышения концентрации гестагенов [9,18]

Существенное значение в патогенезе пиелонефрита беременных имеет изменение иммунного статуса, при этом значительную роль отводят изменениям цитокинового профиля на системном и местном уровне. Характер иммунологических сдвигов во многом зависит от формы и степени тяжести заболевания в почках. Воспалительный процесс, особенно при двустороннем поражением почек, сопровождается увеличением в крови содержания провоспалительных (интерлейкин-1 β , -8, интерферон- γ) и противовоспалительных (интерлейкин-4, -10) цитокинов. Прогрессирование гестационного пиелонефрита с развитием гнойного воспаления сопровождается дисбалансом цитокиновой системы и проявляется снижением уровня интерферона- γ при высоких значениях интерлейкинов 1 β , 4, 8 и 10 [4,5,17].

Основополагающее значение для начала, развития и положительного окончания острого пиелонефрита беременных отводится состоянию иммунитета матери и особенно врожденного звена. Особую роль играет состояние цитокинов различных типов в формировании «цитокинового каскада», точнее соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Рост заболеваемости пиелонефритом беременных и его порой неблагоприятные исходы показывают недостаточную осведомленность и не изученность, а также непонимание всех сторон патогенеза данной болезни, особенно это касается цитокинового статуса беременных женщин на местном и системном уровнях. [13,14]

Имеющиеся публикации относительно цитокинового профиля при гестационном пиелонефрите беременных женщин в основном касаются только отдельных их представителей и достаточно противоречивы по результатам. Различия связаны со многими факторами, в том числе и с тем, что нет работ, разделяющих беременность на триместры, с изучением динамики цитокинового спектра на каждом из них, почти нет исследований изменений, связанных с лечением острого гестационного пиелонефрита.

Цель – изучение динамики цитокинового профиля плазмы периферической крови при остром пиелонефрите на различных триместрах беременности до и после лечения

2 Материалы и методы исследования.

Исследование проведено в соответствии с действующими в Российской Федерации нормативными документами, регламентирующими порядок проведения исследований с привлечением добровольцев. От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие. Выписка из протокола заседания независимого этического комитета № 2 от 17 февраля 2025.

В исследование были включены 143 женщины (средний возраст $25,3 \pm 5,2$), разделенные на группы. Первая группа сравнения состояла из 20 здоровых небеременных женщин. Во вторую группу сравнения вошло 48 женщин в равных количествах на 1, 2 и 3 триместрах физиологической беременности без патологии почек.

Основные группы исследования (по 15 женщин в каждой) составили беременные пациентки с верифицированным диагнозом «Острый гестационный серозный пиелонефрит», подтвержденный клиническими и лабораторно-инструментальными методами обследования, рандомизированных по возрасту, минимальному количеству сопутствующей патологии в стадии ремиссии, находившиеся на лечении в урологическом отделении ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» в период 2018 – 2022 гг. Из них три группы составили пациентки с пиелонефритом на первом, втором и третьем триместрах беременности с проведенным базисным лечением. И трем группам беременных женщин на каждом триместре гестации в базисное лечение был включен препарат Виферон.

Критериями включения беременных с патологией почек в исследование: первая одноплодная беременность, отсутствие акушерско-гинекологической патологии в анамнезе, вовлечение в процесс одной почки, отсутствие нарушения пассажа мочи при ультразвуковом исследовании, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях.

Критериями исключения были: отказ от исследования, двусторонний процесс, многоплодная беременность, наличие гинекологической и соматической патологии, наличие специфических и анафилактических реакций на получаемую терапию, отсутствие желания участвовать в исследовании,

Критериями диагностики пиелонефрита у исследуемых больных являлось: наличие синдрома системной воспалительной реакции (температура тела, озноб, частота дыхательных движений, пульс); местная реакция организма (боли в поясничной области); повышение уровня лейкоцитов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в общем анализе крови; лейкоцитурия

в общем анализе мочи; бактериологическое исследование мочи с результатом более 10^4 КОЕ/мл.

Получение биологического материала (периферическая кровь), необходимого для определения лабораторных показателей, выполнялось до старта медикаментозной терапии (при поступлении в стационар) и в конце лечения (при выписке из стационара), с достигнутыми признаками клинического купирования болезни.

Всем пациенткам была назначена инфузионно-детоксикационная и антибактериальная терапия цефалоспорины 4 поколения согласно клиническим рекомендациями и стандартам оказания медицинской помощи: внутривенно, капельно, два раза в сутки в течение 10 дней. Часть пациенток к базисной терапии получали Виферон (иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием, разрешенный у беременных со второго триместра беременности) по 1 суппозиторию 500000 МЕ 2 раза/сут ректально (каждые 12 ч) ежедневно в течение 10 суток.

В плазме периферической крови уровень цитокинов: фактора некроза опухоли альфа ($\text{TNF}\alpha$), интерлейкинов (IL) 1β (1 бета), 2, 6, 8, 4, 10, рецепторный антагонист интерлейкина 1 (1RA), интерферон гамма ($\text{IFN}\gamma$), интерферон альфа ($\text{IFN}\alpha$) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией продуктов реакции в диапазоне длин волн 405-630 нм., с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест». Регистрация всех результатов иммуноферментного анализа осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Тесап.

3 Статистическая обработка данных

При работе с данными применяли методы описательной статистики. Определяли точечные оценки среднего (M), стандартного отклонения (m). Анализ принадлежности зарегистрированных значений рассматриваемых показателей к нормальному закону распределения осуществляли согласно рекомендациям графически (визуально) и с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценку статистической значимости различий значений показателей в рассматриваемых группах, представленных количественными метриками, осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона. За пороговый уровень достоверности принимали уровень $p \leq 0,05$. В качестве инструментария применяли надстройку в Excel Atte Stat, версия 12.0.5 (Excel 2010).

4 Полученные результаты

Исследование цитокинового спектра на системном уровне (плазма крови) у женщин без патологии почек с физиологическим течением на 1 триместре беременности установило незначительное, но достоверное, снижение содержания провоспалительных (IL-17, IL-8, $\text{TNF}\alpha$), IL-2, дисбаланс противовоспалительных цитокинов (повышение IL-4 и IL-10, но снижение IL-1RA). Содержание остальных исследованных интерлейкинов (IL- 1β , IL-6, IL-18, $\text{IFN}\gamma$, $\text{IFN}\alpha$, G-CSF) осталось на уровне здоровых женщин. У пациенток без пиелонефрита на 2 и 3 триместре гестации, по сравнению с 1 триместром,

еще в большей степени уменьшалось содержание $\text{TNF}\alpha$, IL-8 и повышалось IL-4, IL-10. Кроме этого, снижался уровень IL-1 β , IL-6, $\text{IFN}\gamma$. Единственным отличием стала нормализация в 3 триместре концентрации IL-1RA (табл. 1).

У пациенток с острым пиелонефритом на 1 триместре беременности выявлено, по сравнению с показателями женщин с физиологической беременностью и отсутствием пиелонефрита, более измененные концентрации всех исследованных интерлейкинов. Так, содержание следующих цитокинов увеличилось соответственно: $\text{TNF}\alpha$ в 8,6; IL-1 β в 4,6; IL-6 в 5,4; IL-8 в 2,9; IL-17 в 1,7; IL-18 в 3,1; IL-4 в 3,3; IL-10 в 3,2; $\text{IFN}\gamma$ в 4,1; $\text{IFN}\alpha$ в 4,6; IL-2 в 15,7 и G-CSF в **1,8 раз. Только содержание IL-1RA** снизилось в 2,1 раза (табл. 1).

На 2 и 3 триместре гестации у женщин с острым пиелонефритом, по сравнению с параметрами цитокинового статуса беременных пациенток без патологии почек на соответственном триместре, выявлено, что большинство исследованных показателей изменялись аналогично 1 триместра (табл. 1).

Проведенное базисное комплексное лечение острого пиелонефрита на 1 триместре беременности, привело к нормализации содержания G-CSF, IL-1 β , $\text{IFN}\gamma$, при этом не влияя на IL-17, в большей степени увеличивало уровень противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10 и IL-1RA) и приближало к содержанию контроля (здоровые женщины), но не до их значений, концентрацию остальных исследованных цитокинов (табл. 1).

После базисной терапии острого пиелонефрита на 2 триместре гестации на системном уровне содержание IL-1 β нормализовалось, IL-10 и IL-1RA осталось без изменения, концентрация остальных цитокинов корригировалось в сторону значений здоровых доноров. Виферон, в составе комплексной фармакотерапии острого пиелонефрита на 2 триместре беременности, по сравнению с базисным лечением, нормализовал в плазме крови концентрацию IL-8, $\text{IFN}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, в большей мере компенсаторно повышало содержание противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-1RA), повышало, но не до значений нормы, остальные исследованные цитокины, оставляя без изменений уровень ростового фактора G-CSF (табл. 2).

При остром пиелонефрите после базисного лечения на 3 триместре беременности в плазме крови содержание всех притивовоспалительных цитокинов ($\text{TNF}\alpha$, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18), $\text{IFN}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, IL-2 и ростового фактора G-CSF существенно снизилось, но далеко не до значений контроля, разнонаправленно изменился уровень противовоспалительных: снижение IL-4, без изменения IL-10 и повышение IL-1RA (табл. 2).

Наличие Виферона в базисной терапии острого пиелонефрита у пациенток на 3 триместре гестации, по сравнению с лечением без данного препарата, нормализовало содержание IL-1 β , $\text{IFN}\gamma$ и $\text{IFN}\alpha$, компенсаторно в большей мере повышало содержание противовоспалительных, не влияло на уровень ростового фактора G-CSF и корригировало, но не до уровня здоровых доноров, концентрацию остальных исследованных интерлейкинов (табл. 2).

Таким образом, из 13 исследованных параметров цитокинового профиля

на системном уровне у женщин с физиологической беременностью без патологии почек на 1, 2 и 3 триместре гестации оказались измененными показатели интерлейкинов от здоровых женщин соответственно 7 (53,8%), 10 (76,9%) и 9 (69,2%). У пациенток с острым пиелонефритом на всех триместрах беременности на момент поступления в клинику оказались измененными от значений здоровых доноров 13 (100%) показателей.

После проведенного комплексного базисного лечения острого пиелонефрита из измененных показателей на 1 триместре гестации нормализованы оказались 3 (23,1%), скорректированы в сторону параметров контроля, но не до их значений, 6 (46,1%) и остались на уровне начала лечения или были увеличены выше показателей контроля 4 (30,8%) (табл. 3).

На 2 триместре беременности нормализован оказался 1 (7,8%), скорректирован в сторону параметров контроля, но не до их значений, 10 (76,8%) и остались на уровне начала лечения или были увеличены выше показателей контроля 2 (15,4%). В группе, где в традиционное лечение был включен Виферон, из измененных показателей нормализовано 4 (30,8%), скорректированы в сторону параметров доноров 5 (38,4%) и остались на уровне начала лечения или были повышены 4 (30,8%) (табл. 3).

У пациенток на 3 триместре беременности с острым пиелонефритом после проведенного базисного лечения из измененных показателей скорректировано в сторону параметров здоровых доноров 11 (84,6%) и остались на уровне начала лечения или были повышены 2 (15,4%). После включения Виферона в традиционное лечение, из измененных показателей нормализовано 3 (23,2%), скорректированы в сторону параметров доноров 6 (46,1%) и остались на уровне начала лечения или были повышены 4 (30,8%).

5 Заключение

Необходимым условием для физиологического течения беременности является возникновение гестационной иммуносупрессии как индукция толерантности к аллоантигенам плода. Главную роль в этом процессе играет супрессия, при которой цитокиновый баланс характеризуется смещением в сторону синтеза Th2-ингибиторных медиаторов (TGF- β , IL-4, IL-10) над продукцией Th1-цитокинов (IL -2, TNF α , IFN γ). Данный феномен переключения является чрезвычайно важным, поскольку доминирование продукции Th1-медиаторов сопряжено с патологическим характером гестации. На настоящее время известно, что стимуляция иммунной системы матери антигенами трофобласта ограничивает иммунный ответ, обеспечивающий иммунопротекцию зародыша, не последнее место в этом имеет механизм цитокинового сдвига: после оплодотворения происходит устойчивое смещение равновесия Th1/Th2 в сторону противовоспалительного Th2. В случае изменения перестройки этого баланса могут наступить осложнения физиологического течения беременности. Известно, когда высокий фон Th1-цитокинов может существенно влиять на течение беременности: доминирование активности Th1-цитокинов в I триместре приводит к преждевременному прерыванию беременности, а в более поздние сроки может

развиваться гестоз [6,11,19]

Основываясь на полученных нами результатах, можно сделать вывод о значительных нарушениях цитокинового профиля при остром гестационном пиелонефрите, которые можно констатировать как иммунное воспаление на системном уровне, значительно более выраженное на 2 и 3 триместре беременности. Проведенное базисное лечение острого пиелонефрита не компенсирует, особенно на 2 и 3 триместре беременности, выявленные изменения. Введение в традиционное лечение на эти периоды гестации Виферона оказывает положительное влияние, но также оказывается недостаточно эффективным. Таким образом, после проведенных лечебных мероприятий в отношении острого пиелонефрита в организме беременных женщин остается выраженное смещение равновесия Th1/Th2 в сторону противовоспалительного Th2, что может повредить как матери, так и развивающемуся плоду.

Сохранение изменений в балансе цитокинового статуса после проведенного лечения, особенно сохранение повышенного содержания провоспалительных цитокинов и хемокинов в системной циркуляции беременных после проведенного лечения отражает реакцию резидентных и рекрутированных клеток врожденного иммунитета и эпителия на молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами и повреждением [21].

Острое воспаление в паренхиме почки проявляется позитивным действием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и их токсинов: макрофаги, нейтрофилы и эндотелиоциты капилляров вырабатывают IL-1, он стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, синтез IL-2, усиливает активность цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров, синтез IFN γ , IL-6, IL-8, IL-4 на местном уровне. Одновременно начинает синтезироваться TNF α . В данном случае провоспалительный цитокин TNF α опосредуют общие метаболические сдвиги, характерные для ответа макроорганизма на инфекцию (лихорадка, повышение проницаемости сосудов, усиление процессов коагуляции, нейтрофилия). Аналогичный его эффект на моноклеарные фагоциты, когда цитокины выступают как аутокринные иммунорегуляторы. Также он, попав в очаг воспаления активирует функцию полинуклеарных фагоцитов, осуществляя паракринную регуляцию этих клеток.

Такой запуск цитокинового каскада обусловлен неконтролируемой активацией иммунной системы и дисрегуляцией синтеза про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов. В результате чрезмерного высвобождения цитокинов развивается гиперовоспалительный ответ. Итогом цитокинового шторма может быть запуск множества отрицательно направленных патологических реакций, в них входят — респираторный дистресс-синдром, сбой механизмов реологии крови, дисфункция органных систем и ряд других грозных патологических состояний [10].

Рост концентрации TNF α может активировать макрофагальный фермент острой фазы, запускающий программированную гибель клеток-

мишеней. В след за прочным связыванием с лигандами на мембране он способен запускать целый ряд последовательных организованных воспалительных реакций. Уровень TNF α при физиологической беременности чаще всего снижен, но он сразу же увеличивается при присоединении инфекции в мочевыводящей системе, что и характерно для острого воспалительного процесса в почках. Провоспалительные цитокины обычно выступают как синергисты не только в качестве факторов неспецифической защиты, но и в качестве основы механизмов хронических инфекций, индуцируя системные повреждающие реакции в организме.

IL-6 синтезируется в макрофагах, эндотелиоцитах, Т-лимфоцитах. При воспалении почечной паренхимы под его влиянием активируется пролиферация В-лимфоцитов и белков острой фазы. **IL-6** служит ведущим регулятором производства большей массы белков острой фазы воспаления.

Увеличение значений IL-8 при пиелонефрите беременных отражает тяжесть воспалительно-деструктивного процесса в почках, в данном случае самые большие значения характерны во втором и третьем триместре.

При гестационном пиелонефрите IL-17 выполняет провоспалительную функцию. С целью удаления инфекционного агента IL-17, ускоряет перемещение лейкоцитов к месту инвазии бактерии, а также повышают активность лейкоцитов на необходимый уровень для усиления процесса фагоцитоза. Более того, в клетках **выстилают каналцы почек**, IL-17 ускоряет представление гена *klk1*, кодирующего белок калликреин 1, который несет важную роль в протекции организма от присоединения грибковой инфекции в виде кандидоза.

L-18 при пиелонефрите беременных выполняет провоспалительную функцию. Этот цитокин продуцируется эпителиальными клетками дистальных каналцев и при сохранении повышенных уровней после острого воспалительного процесса создает благоприятные условия для хронизации пиелонефрита, а также запускает процессы тубулоинтерстициального фиброза. Также результаты анализа IL-18 в моче пациентов с пиелонефритом позволяют оценить выраженность воспалительного процесса, тяжесть поражения почечной паренхимы и вероятность развития хронической болезни почек у пациентов после перенесённого острого пиелонефрита [2,7].

Повышение концентрации IL-4 при воспалительном процессе в паренхиме почки это ни что иное как рефлекторная реакция на сдерживание воспаления в почечной ткани. Возникающий дефицит запасов эндогенной продукции интерлейкина 4 при остром пиелонефрите, практически всегда ведет к трансформации активной инфильтрации в фиброгенез.

Рост IL-10 это приспособительный феномен в ответ на рост концентрации провоспалительных цитокинов и влияние повреждающих вредоносных агентов, запускающих каскад воспаления. Выявленное на преобладание концентрации в моче TNF α и IL-8 над экскрецией IL-10 свидетельствует о нарушении баланса между провоспалительными и

противовоспалительными цитокинами и о сохранении активности воспалительного процесса в почках с последующим возможным образованием очагов склероза [20].

Рост уровня IFN γ при пиелонефрите беременных говорит о большей активации IFN γ -продуцирующих НК-клеток. Это легко объяснить формированием протективных и адаптационных реакций в ответ на внедрение инфекционных патогенов в почечную паренхиму. Также рост концентрации всех указанных провоспалительных цитокинов, к которым также относится IFN γ , говорит об интенсивности воспалительного процесса. Возрастая в своей концентрации, они усиливают пропускную способность клеточных мембран, запускают сосудисто-тромбоцитарный гемостаз с микротромбообразованием в сосудистой сети почек, содействуют росту отёчности тканей при воспалении.

Увеличение значений IL-2 как на системном, так и на местном уровне говорит об активности воспалительных реакций, в данном случае речь идет об остром пиелонефрите, также он может быть маркером септического состояния, причиной которого стал острый пиелонефрит. Кроме того, при изменении уровня IL-2 может наблюдаться **синдром сосудистой утечки**, который проявляется повышенной проницаемостью сосудов и может привести к опасному для жизни состоянию - отёку лёгких.

Еще одним цитокином, значения которого повышаются у пациенток с гестационным пиелонефритом, служит гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Его основное действие - это запуск начала роста и дифференцировки гемопоэтических клеток, а именно к этим клеткам можно отнести гранулоциты, макрофаги и эозинофилы, также G-CSF стимулирует движение нейтрофилов к патологическому объекту [3,12,16].

Именно беременные женщины наиболее часто подвержены инфекционно-вирусным заболеваниям. Иммуитет беременных подвержен дополнительным нагрузкам и негативному влиянию собственного гормонального фона, который меняется в процессе развития плода. Происходит «физиологическая» иммунная депрессия, которая делает организм беременной крайне уязвимым к заражению различными инфекциями, в том числе вирусными. Однако при беременности у большинства антибиотиков есть существенные ограничения или прямые противопоказания для применения во время беременности. Продемонстрированная на показателях цитокинового статуса недостаточная коррекция иммунных нарушений после традиционного лечения гестационного пиелонефрита, доказывает целесообразность применения во 2 и 3 триместре, с самого начала лечения иммунокорректирующих средств. **Важнейшим звеном патогенетической терапии пиелонефрита признаётся** иммуномодулирующая терапия. В её задачи входит нормализация баланса Т-клеточного звена иммунитета, стимуляция интерферонообразования и синтеза неспецифических факторов защиты.

Виферон представляет собой комбинацию рекомбинантного альфа-2b интерферона и антиоксидантов (витамина С и Е). Такая комбинация позволила исключить побочные действия присущие рекомбинантным интерферонам и значительно повысить клиническую эффективность. Инфекции сами способны приводить к продукции собственного интерферона. При его нормальной продукции инфекции блокируются и уничтожаются. Устойчивость организма к бактериально-вирусным инфекциям во многом определяется способностью иммунных клеток продуцировать собственные интерфероны. Заражение, как правило, связано именно с недостатком продукции собственного интерферона и для того, чтобы быстрее справиться с инфекцией, назначаются рекомбинантные интерфероны. Патологический механизм Виферона усиливает активность цитотоксических лимфоцитов (NK – клетки), Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, усиливает степень распределения В-лимфоцитов. Способ действия препарата на изменение цитокинов в данном случае кроется в запуске создания эндогенного интерферона-α и эффекторных звеньев противовирусной и противобактериальной защиты, наряду с усилением синтеза основного противовоспалительного IL-10. Также Виферон оказывает прямое усиливающее действие на продукцию IL-10, который вторично прямо или опосредованно блокирует провоспалительные IL-1, IL-2, IFNγ и колониестимулирующий фактор, снижая уровень Т-клеток, приводящих к иммуносупрессии. Добавленный к терапии Виферон оказало неспецифическое иммуномодулирующее и интерферонокорректирующее действие, что стимулировало иммунную систему организма [1,8].

6 Выводы

При остром серозном пиелонефрите во все периоды гестации выявлены сходные изменения параметров цитокинового спектра, более выраженные в количественном отношении на 2 и 3 триместре беременности, что свидетельствует о наличии иммунного воспаления. Проведенное базисное лечение не нормализует большинство исследованных измененных параметров цитокинового профиля, при этом лучшим корригирующим эффектом обладает фармакотерапия с добавлением к базисному лечению препарата Виферон. Результаты работы расширяют существующие представления об участии цитокинов в патогенезе острого пиелонефрита на разные триместры беременности и являются перспективой для направленного поиска и апробации эффективных препаратов, способных модулировать баланс про- и противовоспалительных цитокинов.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Цитокиновый спектр плазмы крови у пациенток с острым пиелонефритом на разных триместрах гестации (M±m)

Table 1. Cytokine spectrum of blood plasma in patients with acute pyelonephritis in different trimesters of gestation (M±m)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Показатели. Единицы Измерения Indicators. Units of measurement	Здоровые небеременные (n=20) Healthy non- pregnant (n=20)	Беременные женщины без и с острым пиелонефритом Pregnant women with and without acute pyelonephritis								
		1 триместр 1st trimester			2 триместр 2nd trimester			3 триместр 3rd trimester		
		без патологии почек (n=16) without kidney pathology (n=16)	острый пиелонефрит до лечения acute pyelonephritis before treatment	острый пиелонефрит после лечения acute pyelonephritis after treatment	без патологии почек (n=16) without kidney pathology (n=16)	острый пиелонефрит до лечения acute pyelonephritis before treatment	острый пиелонефрит после лечения acute pyelonephritis after treatment	без патологии почек (n=16) without kidney pathology (n=16)	острый пиелонефрит до лечения acute pyelonephritis before treatment	острый пиелонефрит после лечения acute pyelonephritis after treatment
			(n=15)			(n=15)			(n=15)	
TNFα	5,9±0,9	4,7±0,4 ^{*1}	40,6±4,3 ^{*1,2}	9,1±1,8 ^{*1-3}	3,3±0,2 ^{*1,2}	47,2±5,8 ^{*1,5}	29,9±1,5 ^{*1,5,6}	3,4±0,2 ^{*1,2}	41,2±3,2 ^{*1,8}	20,3±1,2 ^{*1,8,9}
IL -1β	3,9±0,2	3,7±0,2	17,2±3,5 ^{*1,2}	4,1±0,2 ^{*3}	3,1±0,3 ^{*1,2}	14,4±3,2 ^{*1,5}	3,8±0,3 ^{*5,6}	3,2±0,3 ^{*1,2}	15,1±3,8 ^{*1,8}	6,3±0,2 ^{*1,8,9}

IL -6	2,2±0,3	2,1±0,07	11,3±1,6 ^{*1,2}	3,1±0,2 ^{*1-3}	1,7±0,08 ^{*1,2}	15,7±1,4 ^{*1,5}	8,8±0,6 ^{*1,5,6}	1,5±0,8 ^{*1,2}	17,5±2,6 ^{*1,8}	14,1±0,8 ^{*1,8,9}
IL -8	2,1±0,2	1,8±0,1 ^{*1}	5,3±0,3 ^{*1,2}	3,2±0,2 ^{*1-3}	1,4±0,08 ^{*1,2}	6,3±0,9 ^{*1,5}	3,6±0,5 ^{*1,5,6}	1,5±0,1 ^{*1,2}	6,4±0,7 ^{*1,8}	5,1±0,5 ^{*1,8,9}
IL-17	7,7±0,3	6,7±0,4 ^{*1}	11,4±1,3 ^{*1,2}	13,4±1,8 ^{*1,2}	6,1±0,7 ^{*1}	39,4±4,1 ^{*1,5}	28,4±3,1 ^{*1,5,6}	5,8±1,1 ^{*1}	42,8±4,4 ^{*1,8}	34,7±3,4 ^{*1,8,9}
IL-18	46,5±2,2	45,4±3,3	140,3±8,8 ^{*1,2}	66,3±7,1 ^{*1-3}	41,8±2,9	168,7±12,4 ^{*1,5}	109,4±9,7 ^{*1,5,6}	40,1±2,8	178,3±10,1 ^{*1,8}	98,4±6,8 ^{*1,8,9}
IL-4	0,32±0,02	0,8±0,02 ^{*1}	2,6±0,3 ^{*1,2}	1,8±0,2 ^{*1-3}	1,1±0,08 ^{*1,2}	11,2±1,2 ^{*1,5}	8,1±1,1 ^{*1,5,6}	1,4±0,1 ^{*1,2}	15,2±2,3 ^{*1,8}	10,4±2,7 ^{*1,8,9}
IL -10	2,8±0,2	4,3±0,2 ^{*1}	13,7±1,7 ^{*1,2}	20,9±1,6 ^{*1-3}	5,0±0,3 ^{*1,2}	16,3±2,5 ^{*1,5}	16,2±1,5 ^{*1,5}	5,2±0,3 ^{*1,2}	17,7±2,4 ^{*1,8}	20,9±1,6 ^{*1,8}
IL-1RA	438,3±1,5	388,4±9,8 ^{*1}	184,3±7,3 ^{*1,2}	206,9±6,6 ^{*1-3}	381,7±13,1 ^{*1}	119,7±9,5 ^{*1,5}	125,3±3,4 ^{*1,5}	434,2±12,7 ^{*2,5}	127,3±6,5 ^{*1,8}	147,4±4,3 ^{*1,8,9}
IFNγ	0,36±0,04	0,32±0,02	1,3±0,07 ^{*1,2}	0,35±0,03 ^{*3}	0,25±0,03 ^{*1,2}	1,5±0,04 ^{*1,5}	0,5±0,05 ^{*1,5,6}	0,23±0,02 ^{*1,2}	1,7±0,2 ^{*1,8}	0,76±0,06 ^{*1,8,9}
IFNα	6,4±0,9	6,6±0,2	30,5±3,5 ^{*1,2}	9,6±1,8 ^{*1-3}	6,0±0,1	36,7±3,6 ^{*1,5}	25,6±1,8 ^{*1,5,6}	5,8±0,1	39,9±3,8 ^{*1,8}	9,5±0,42 ^{*1,8,9}
IL -2	0,22±0,04	2,6±0,2 ^{*1}	40,7±4,7 ^{*1,2}	7,1±1,4 ^{*1-3}	2,3±0,2 ^{*1}	36,2±3,2 ^{*1,5}	14,6±0,7 ^{*1,5,6}	2,2±0,1 ^{*1}	40,9±4,2 ^{*1,8}	19,4±1,2 ^{*1,8,9}
G-CSF	12,4±1,1	12,2±1,1	22,5±2,4 ^{*1,2}	14,1±1,9 ^{*3}	11,7±1,3	43,8±4,0 ^{*1,5}	22,5±3,7 ^{*1,5,6}	10,7±0,9	50,2±6,7 ^{*1,8}	33,8±4,6 ^{*1,8,9}

Примечание: 1. На этой и в таблице 2 звездочкой отмечены достоверные различия М (р < 0,05); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия; 2. Единицы измерения - пг/мл.

Note: 1. In this table and in Table 2, reliable differences M ($p < 0.05$) are marked with an asterisk; the numbers next to the asterisk indicate the group in relation to which these differences are given; 2. Units of measurement are pg/ml.

Таблица 2. Влияние Виферона на изменения цитокинового профиля при остром пиелонефритом на разных триместрах гестации (M±m)

Table 2. Effect of Viferon on changes in the cytokine profile in acute pyelonephritis in different trimesters of gestation (M±m)

Показатели. Единицы Измерения Indicators. Units of measurement	1	2	3	4	5	6	7
	Здоровые небеременн ые (n=20) Healthy non-pregnant (n=20)	Беременные женщины без и с острым пиелонефритом Pregnant women with and without acute pyelonephritis					
		2 триместр 2nd trimester			3 триместр 3rd trimester		
		до лечения before treatment	после базисного лечения after basic treatment	базисное лечение+ Виферон basic treatment+ Viferon	до лечения before treatment	после базисного лечения after basic treatment	базисное лечение+ Виферон basic treatment+ Viferon
		(n=15)		(n=15)	(n=15)		(n=15)
TNFα	5,9±0,9	47,2±5,8 ^{*1}	29,9±1,5 ^{*1,2}	11,1±1,4 ^{*1-3}	41,2±3,2 ^{*1}	20,3±1,2 ^{*1,5}	9,8±1,2 ^{*1,5,6}
IL -1β	3,9±0,2	14,4±3,2 ^{*1}	3,8±0,3 ^{*2}	4,1±0,3 ^{*2}	15,1±3,8 ^{*1}	6,3±0,2 ^{*1,5}	4,1±0,2 ^{*5,6}
IL -6	2,2±0,3	15,7±1,4 ^{*1}	8,8±0,6 ^{*1,2}	6,3±0,4 ^{*1-3}	17,5±2,6 ^{*1}	14,1±0,8 ^{*1,5}	10,5±1,7 ^{*1,5,6}
IL -8	2,1±0,2	6,3±0,9 ^{*1}	3,6±0,5 ^{*1,2}	2,4±0,2 ^{*2,3}	6,4±0,7 ^{*1}	5,1±0,5 ^{*1,5}	3,3±0,2 ^{*1,5,6}
IL-17	7,7±0,3	39,4±4,1 ^{*1}	28,4±3,1 ^{*1,2}	17,5±1,9 ^{*1-3}	42,8±4,4 ^{*1}	34,7±3,4 ^{*1,5}	20,5±2,2 ^{*1,5,6}
IL-18	46,5±2,2	168,7±12,4 ^{*1}	109,4±9,7 ^{*1,2}	57,7±7,4 ^{*1-3}	178,3±10,1 ^{*1}	98,4±6,8 ^{*1,5}	70,3±5,8 ^{*1,5,6}
IL-4	0,32±0,02	11,2±1,2 ^{*1}	8,1±1,1 ^{*1,2}	14,1±1,1 ^{*1-3}	15,2±2,3 ^{*1}	10,4±2,7 ^{*1,5}	18,4±2,8 ^{*1,6}
IL -10	2,8±0,2	16,3±2,5 ^{*1}	16,2±1,5 ^{*1,2}	21,1±2,2 ^{*1-3}	17,7±2,4 ^{*1}	20,9±1,6 ^{*1,5}	29,2±2,4 ^{*1,5,6}

IL-1RA	438,3±11,5	119,7±9,5 ^{*1}	125,3±3,4 ^{*1}	223,8±7,2 ^{*1-3}	127,3±6,5 ^{*1}	147,4±4,4 ^{*1,5}	252,3±10,2 ^{*1,5,6}
IFNγ	0,36± 0,04	1,5±0,04 ^{*1}	0,5±0,05 ^{*1,2} ₅	0,35±0,04 ^{*2,3}	1,7±0,2 ^{*1}	0,76±0,06 ^{*1,5}	0,41±0,02 ^{*5,6}
IFNα	6,4±0,9	36,7±3,6 ^{*1}	25,6±1,8 ^{*1,2}	8,1±1,1 ^{*2,3}	39,9±3,8 ^{*1}	9,5±0,42 ^{*1,5}	7,5±1,2 ^{*5,6}
IL -2	0,22±0,04	36,2±3,2 ^{*1}	14,6±0,7 ^{*1,2}	10,8±1,6 ^{*1-3}	40,9±4,2 ^{*1}	19,4±1,2 ^{*1,5}	10,2±2,1 ^{*1,5,6}
G-CSF	12,4±1,1	43,8±4,0 ^{*1}	22,5±3,7 ^{*1,2}	24,3±3,1 ^{*1,2}	50,2±6,7 ^{*1}	33,8±4,6 ^{*1,5}	29,7±3,9 ^{*1,5}

Таблица 3. Иммунные нарушения после базисного лечения и включения Виферона при остром гестационном пиелонефрите

Table 3. Immune disorders after basic treatment and inclusion of Viferon in acute gestational pyelonephritis

Условия исследования Research conditions	Altered laboratory values		Лабораторные показатели после лечения Laboratory parameters after treatment					
	Абс. Absolute	%	Нормализованы normalized		Корригированы corrected		не изменились или увеличились did not change or increased	
			Абс. Absolute	%	Абс. Absolute	%	Абс. Absolute	%
После базисного лечения, I триместр After basic treatment, 1st trimester	13	100	3	23,1	6	46,1	4	30,8
После базисного лечения, II триместр After basic treatment, II trimester	13	100	1	7,8	10	76,8	2	15,4
После базисного лечения и Виферона, II триместр After basic treatment and Viferon, II trimester			4	30,8	5	38,4	4	30,8
После базисного лечения, III триместр After basic treatment, III trimester	13	100	0	0	11	84,6	2	15,4

После базисного лечения и Виферона, III триместр After basic treatment and Viferon, III trimester			3	23,2	6	46,1	4	30,8
---	--	--	---	------	---	------	---	------

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Холименко Иван Михайлович – к.м.н., врач уролог, Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Министерства здравоохранения Курской области, адрес: 305007, Курск Сумская 45-а., Российская Федерация; телефон: 8(920)269 83-57; e-mail: kholimenko@yandex.ru

Ivan M. Kholimenko, Ph.D. in Medicine. Regional budgetary healthcare institution "Kursk regional multidisciplinary clinical hospital" 305007, Kursk Sumskaya st., 45-a, Russian Federation; telephone: 8(920)269 83-57; e-mail: kholimenko@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Шатохин Максим Николаевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; e-mail: sh.77@mail.ru

Shatokhin Maxim Nikolaevich – Professor, Professor of the Department of Endoscopic Urology of Russian Medical Academy of Postgraduated Education, Russian Federation; e-mail: sh.77@mail.ru

Конопля Алексей Александрович – доктор медицинских наук, доцент, Медицинский центр ООО «СТОМЕД» г. Москва. Заведующий отделением акушерства и гинекологии; e-mail: kanabis03101980@yandex.ru

Konoplya Alexey Alexandrovich – Doctor of Medical Sciences, The medical center of “STOMED”, Moscow. Head of the Department of Obstetrics and Gynecology; e-mail: kanabis03101980@yandex.ru

Евсегнеева Ирина Валентиновна – доктор медицинских наук., проф. Кафедры клинической иммунологии и аллергологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация; e-mail: ivevsegneeva@yandex.ru

Evsegneeva Irina. Valentinovna – MD, PhD, Prof., department of Clinical Immunology and Allergology, N.V. Sklifosovsky Institute of clinical medicine, I.M. Sechenov First MSMU of the MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; e-mail: ivevsegneeva@yandex.ru

Маврин Михаил Юрьевич - кандидат медицинских наук. Врач-уролог. Кафедра эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

e-mail: dr.mavrin@mail.ru

Mavrin Mikhail Yuryevich - Ph.D. in Medicine.

Department of Endoscopic Urology of Russian Medical Academy of Postgraduated Education, Russian Federation;

e-mail: dr.mavrin@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ
ПИЕЛОНЕФРИТЕ НА РАЗЛИЧНЫЕ ТРИМЕСТРЫ ГЕСТАЦИИ

CYTOKINE PROFILE OF BLOOD SERUM IN ACUTE PYELONEPHRITIS AT
DIFFERENT TRIMESTERS OF GESTATION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЦИТОКИНЫ ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ БЕРЕМЕННЫХ

CYTOKINES IN PYELONEPHRITIS OF PREGNANT WOMEN

Ключевые слова: цитокины, острый пиелонефрит при беременности, коррекция нарушений.

Keywords: cytokines, acute pyelonephritis during pregnancy, correction of disorders.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 11,

Количество таблиц – 3,

Количество рисунков – 0.

14.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В. Интерфероны при беременности // Акушерство и гинекология. - 2024. - №2. - С. 144-150.	Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Vyzhlova E.N., Malinovskaya V.V. Interferons during pregnancy. <i>Obstetrics and Gynecology</i>, 2024, no.2, pp. 144-150.	doi: 10.18565/aig.2024.31
2	Захарова Н.Б., Лях Р.В., Дружинина Ю.Г., Офицеров В.И. Цитокины в моче пациентов с острыми пиелонефритами до и после лечения // Медицинская иммунология. - 2017. - Т. 19, №S. - С. 305.	Zakharova N.B., Lyakh R.V., Druzhinina Yu.G., Ofitserov V.I. Cytokines in the urine of patients with acute pyelonephritis before and after treatment. <i>Medical Immunology</i>, 2017, Vol. 19, no.S, pp. 305.	eLIBRARY ID: 29758342
3	Карпина Н.С., Никуличева В.И., Вагапова Д.Р., Гермаш Е.И. Содержание цитокинов в сыворотке крови и моче больных хроническим пиелонефритом // Медицинский	Karpina N.S., Nikulicheva V.I., Vagapova DR, Germash EI. Cytokine content in blood serum and urine of patients with chronic pyelonephritis. <i>Medical Bulletin of the Ministry of</i>	eLIBRARY ID: 24815213

	вестник МВД. - 2015. - Т. 6, №79. - С. 20-24.	<i>Internal Affairs</i> , 2015, Vol. 6, no.79, pp. 20-24.	
4	Клигуненко Е.Н., Волков А.О. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов у беременных в третьем триместре // Медицина неотложных состояний. - 2014. - Т. 7, №62. - С. 131-133.	Kligunenko E.N., Volkov A.O. The ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines in pregnant women in the third trimester. <i>Emergency Medicine</i>, 2014, Vol. 7, no.62, pp. 131-133.	eLIBRARY ID: 23720864
5	Коган М.И. Пиелонефрит во время беременности (мнение главного редактора о проблеме) // Вестник урологии. - 2020. - Т. 8, № 2. - С. 5-9.	Kogan M.I. Pyelonephritis during pregnancy (chief editor's opinion on the problem). <i>Urology Bulletin</i>, 2020, Vol. 8, no.2, pp. 5-9.	doi: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-5-9
6	Колесникова Н.В. Цитокиновый статус беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью (обзор литературы) // Российский иммунологический журнал. - 2010. - Т. 4, № 4(13). - С. 43-351.	Kolesnikova N.V. Cytokine status of pregnant women with chronic fetoplacental insufficiency (literature review). <i>Russian Journal of Immunology</i>, 2010, Vol. 11, no.4.13, pp. 43-351.	eLIBRARY ID: 22564999
7	Кореньков Д.Г., Павлов А.Л. Цитокины в определении тяжести активной фазы хронического пиелонефрита // Вестник урологии. - 2017. - Т. 5, №3. -С. 14-21.	Korenkov D.G., Pavlov A.L. Cytokines in determining the severity of the active phase of chronic pyelonephritis. <i>Bulletin of Urology</i>, 2017, Vol. 5, no.3, pp. 14-21.	doi 10.21886/2308-6424-2017-5-3-14-21

8	Косенкова Т.В., Зазерская И.Е., Кликунова К.А. Лечение урогенитальных инфекций у беременных женщин и внутриутробного инфицирования у новорожденных детей препаратами рекомбинантного интерферона альфа-26: результаты мета-анализа // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2020. - Т. 19, №1. - С. 110-137.	Kosenkova T.V., Zazerskaya I.E., Klikunova K.A. Treatment of urogenital infections in pregnant women and intrauterine infection in newborns with recombinant interferon alpha-26 preparations: results of a meta-analysis. Issues of Gynecology. Obstetrics and Perinatology, 2020, Vol. 19, no.4, pp. 110-137.	doi: 10.20953/1726-1678-2020-4-110-136
9	Лаухтина Е.А., Еникеев Д.В., Шпикина А.Д., Инояттов Ж.Ш., Тараткин М.С., Аляев Ю.Г. Современные аспекты диагностики пиелонефрита беременных // Вопросы урологии и андрологии. - 2020. - Т. 8, №2. - С. 5-10.	Laukhtina E.A., Enikeev D.V., Shpikina A.D., Inoyatov Zh.Sh., Taratkin M.S., Alyaev YuG. Modern aspects of the diagnosis of pyelonephritis in pregnant women. Issues of urology and andrology, 2020, Vol. 8, no.2, pp. 5-10.	doi: 10.20953/2307-6631-2020-2-5-10
10	Ляшенко Е.Н., Арамян Э.Э., Зинченко М.С. «Цитокиновый шторм» как иммунопатологическая реакция у беременных в I триместре // Российский вестник акушера-	Lyashenko E.N., Aramyan E.E., Zinchenko M.S. "Cytokine storm" as an immunopathological reaction in pregnant women in the first trimester. Russian Bulletin of Obstetrician-	doi:10.17116/rosakush20242405119

	гинеколога. - 2024. - Т. 24, №5. - С. 19-24.	<i>Gynecologist</i> , 2024, Vol. 24, no.5, pp. 19-24.	
11	Макарова Т.П., Ишбулдина А.В. Роль цитокинов в прогрессировании хронической болезни почек у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2021. - Т. 66, №4. - С. 25-31.	Makarova T.P., Ishbuldina A.V. The role of cytokines in the progression of chronic kidney disease in children. <i>Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics</i> , 2021, Vol. 66, no.4, pp. 25-31.	doi:10.21508/1027-4065-2021-66-4-25-31.
12	Нефедова Д.Д., Линде В.А., Левкович М.А. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы) // Медицинский вестник Юга России. -2013.- Т. 4. - С. 16-21.	Nefedova D.D., Linde V.A., Levkovich M.A. Immunological aspects of pregnancy (literature review). <i>Medical Bulletin of the South of Russia</i> , 2013, no.1, pp 16-21.	eLIBRARY ID: 20808020
13	Осколков С.А., Жмуров В.А., Синяев Е.А., Петров И.М., Пакетов С.А., Жмуров Д.В. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе вторичного хронического пиелонефрита на фоне нефролитиаза // Медицинская наука и образование Урала. - 2018. - Т. 19, №2. 94. - С. 24-27.	Oskolkov S.A., Zhmurov V.A., Sinyaev E.A., Petrov I.M., Paketov S.A., Zhmurov D.V. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of secondary chronic pyelonephritis against the background of nephrolithiasis. <i>Medical Science and Education of the Urals</i> , 2018, Vol. 19, no.2, pp. 24-27.	eLIBRARY ID: 35189974

14	Павлюченко И.И., Безрукова О.С., Зобенко В.Я., Есауленко Е.Е., Басов А.А., Сторожук А.П. Состояние системы антиоксидантной защиты и цитокиновый профиль крови в различные сроки физиологически протекающей беременности // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. - 2020. - Т. 10, №2. - С. 40-47.	Pavlyuchenko I.I., Bezrukova O.S., Zobenko V.Y., Esauenko E.E., Basov A.A., Storozhuk A.P. The state of the antioxidant defense system and the cytokine profile of the blood at different stages of physiologically proceeding pregnancy. <i>Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine</i>, 2020, Vol. 10, no.2, pp. 40-47.	doi: 10.37279/2224-6444-2020-10-2-40-47
15	Степанькова Е.А., Сухорукова А.О. Пилонефрит и беременность // Трудный пациент. - 2021. - Т. 1, №9. - С. 27-30.	Stepankova E.A., Sukhorukova A.O. Pyelonephritis and pregnancy. <i>Difficult patient</i>, 2021, Vol. 1, no.9, pp. 27-30.	doi: 10.24412/2074-1995-2021-1-27-30
16	Сумеркина В.А., Телешева Л.Ф., Головнева Е.С. Ассоциация изменений цитокинового профиля и компонентов метаболического синдрома у пациентов молодого возраста // Российский иммунологический журнал. - 2022. - Т. 25, №4. - С. 535-540.	Sumerkina V.A., Telesheva L.F., Golovneva E.S. Association of changes in the cytokine profile and components of metabolic syndrome in young patients. <i>Russian Journal of Immunology</i>, 2022, Vol. 25, no.1, pp. 535-540.	doi:10.46235/1028-7221-1164-AOT.

17	Conti N., Torricelli M., Voltolini C., Vannuccini S., Clifton V. L., Bloise E., Petraglia F. Term histologic chorioamnionitis: a heterogeneous condition. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 2015, Vol. 188, pp. 34-38.	-	doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.02.034.
18	Gomi H., Goto Y., Laopaiboon M., Usui R., Mori R. Routine blood cultures in the management of pyelonephritis in pregnancy for improving outcomes. Cochrane Database Syst Rev., 2015. Feb. Vol. 13, no 2. CD009216.	-	DOI: 10.1002/14651858. CD009216.pub2
19	Mantovani A., Dinarello C. A., Molgora M., Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. Immunity. 2019; 50 (4): 778–95.	-	DOI: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.012
20	Saraiva M., Vieira P., O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. J. Exp. Med. 2020; 217 (1): e20190418.	-	DOI: https://doi.org/10.1084/jem.20190418
21	Spencer J.D., Schwaderer A.L., Becknell B., Watson J., Hains D.S.	-	doi:10.1007/s00467-013-2513-9.

	The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. <i>Pediatr. Nephrol.</i> , 2014, Vol. 29, no. 7, pp. 1139—49.		
--	---	--	--