

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ИЛ-8 КАК ВОЗМОЖНОГО ПРЕДИКТОРА ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

ВОРОНЦОВА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID: 0000-0001-7248-0419; ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-987-421-86-85, e-mail: vorontsova.irochka@yandex.ru

ЛОСКУТОВА ЕКАТЕРИНА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID: 0000-0002-1818-32344; ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-987-421-86-85, e-mail: loskutovakate@mail.ru

ВАХИТОВ ХАКИМ МУРАТОВИЧ, ORCID: 0000-0001-9339-23543; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-917-278-03-78, e-mail: vhakim@mail.ru

ВАХИТОВА ЛИЛИЯ ФАУКАТОВНА, ORCID: 0000-0002-3643-2302; канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова 49, тел. 8-903-342-03-97, e-mail: vliliya@mail.ru

ВАЛЕЕВА ИЛЬДАРИЯ ХАЙРУЛЛОВНА, ORCID: 0000-0002-1818-32344; докт. биол. наук, ст. науч. сотрудник ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-917-232-28-42, mail: rushan.valiev@kazangmu.ru

Реферат. Цель исследования – поиск взаимосвязи между изменением уровня интерлейкина 8 (ИЛ-8) и основными показателями свертывающей системы крови у недоношенных новорожденных. **Материал и методы.** В исследование были включены 38 новорожденных детей. В 1-ю (исследовательскую) группу вошли 17 недоношенных новорожденных с повышенным риском развития геморрагических нарушений. Во 2-ю (контрольную) группу вошел 21 доношенный новорожденный. Изучались уровни протромбина, активированного парциального тромбинового времени, международного нормализованного отношения и фибриногена, а также уровень провоспалительного интерлейкина 8. **Результаты и их обсуждение.** Показано, что у недоношенных детей, по сравнению с доношенными, отмечается склонность к гипокоагуляции и повышение уровня интерлейкина 8. Данная тенденция усиливается у детей, рожденных на более ранних сроках. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в группе недоношенных новорожденных показатели гемостаза имеют значительные отличия от уровня аналогичных значений доношенных новорожденных и сочетаются с ростом провоспалительной активности. **Выводы.** На наш взгляд, выявленные изменения отражают сниженный адаптационный ресурс к родовому стрессу и измененным факторам внешней среды у недоношенного новорожденного, высоком риске геморрагических нарушений в данной группе детей и требуют поиска предикторов риска геморрагических нарушений, одним из которых, возможно, является интерлейкин 8.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, коагулограмма, интерлейкин 8, гипокоагуляция.

Для ссылки: Повышение уровня ИЛ-8 как возможного предиктора геморрагических нарушений у недоношенных новорожденных / И.А. Воронцова, Е.В. Лоскутова, Х.М. Вахитов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 2. – С.16–20. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(2).16-20.

ELEVATED IL-8 LEVELS AS A PREDICTOR OF HEMORRHAGIC DISORDERS IN PREMATURE INFANTS

VORONTSOVA IRINA A., ORCID: 0000-0001-7248-0419; assistant of professor of the Department of paediatrics of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-987-421-86-85, e-mail: vorontsova.irochka@yandex.ru

LOSKUTOVA EKATERINA V., ORCID: 0000-0002-1818-32344; assistant of professor of the Department of paediatrics of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-987-421-86-85, e-mail: loskutovakate@mail.ru

VAKHITOV KHAKIM M., D. Med. Sci., professor of the Department of paediatrics of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-917-278-03-78, e-mail: vhakim@mail.ru

VAKHITOVA LILIA F. ORCID: 0000-0002-3643-2302; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of paediatrics of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-903-342-03-97, e-mail: vliliya@mail.ru

VALEEVA ILDARIA KH., ORCID: 0000-0002-1818-32344; D. Biol. Sci., senior researcher of Central Research Laboratory of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-917-232-28-42, e-mail: rushan.valiev@kazangmu.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to find the relationship between changes in the level of interleukin 8 (IL-8) and changes in the main indicators of the blood coagulation system. **Material and methods.** Thirty-eight newborn infants were enrolled in the study. The first (study) group included 17 premature infants with increased risk of haemorrhagic disorders. The second control group included full-term infants. The results of our own studies of haemostasis in premature infants are presented. Prothrombin levels, activated partial thrombin time, international normalized ratio, and fibrinogen were investigated. The level of proinflammatory interleukin 8 was also studied in both groups. **Results and discussion.** It has been shown that premature infants have a tendency toward hypocoagulation and increased levels of interleukin 8. This tendency increases in children born at an earlier term. Thus, the results obtained indicate that in the group of premature infants haemostasis parameters differ significantly as compared to the level of similar values in premature infants. **Conclusion.** The revealed changes reflect the reduced adaptive resource to birth stress

and altered environmental factors. This suggests a high risk of haemorrhagic disorders in this group of children and requires the study of haemorrhagic disorder risk predictors.

Key words: premature infants, coagulogram, interleukin 8, hypocoagulation.

For reference: Vorontsova IA, Loskutova EV, Vakhitov KhM, Vakhitova LF, Valeyeva IKh. Elevated IL-8 levels as a predictor of hemorrhagic disorders in premature infants. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (2): 16-20. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(2).16-20.

Введение. В современной литературе представлено большое количество публикаций, посвященных различным диагностическим, лечебным и прогностическим аспектам проблемы выживании детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [1, 2, 3]. Длительные клинические наблюдения показали, что одними из наиболее частых осложнений периода новорожденности являются нарушения в системе гемостаза, которые могут привести к развитию таких urgentных состояний, как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), внутрочерепные кровоизлияния, кровоизлияния в надпочечники и др. [4].

Рядом авторов даже у здоровых доношенных новорожденных первых пяти дней жизни отмечается наличие общего снижения уровня основных физиологических антикоагулянтов и плазминогена [5].

В литературе также представлены многочисленные данные исследований состояния гемостаза недоношенных новорожденных, однако гематологические исследования у этой группы детей во многих случаях ограничены из-за невозможности взятия достаточного количества крови для тестов [6]. В ряде работ выявлена прямая корреляция между низкими значениями исследуемых показателей и малыми сроками гестации [7]. У недоношенных новорожденных детей данные тромбоэластографии указывают на ускоренное развитие ферментативных процессов, определяющих формирование амплитуды образования сгустка. Важно отметить, что наряду с этим у них же отмечается усиление фибринолитической активности, значительно превышающей аналогичные показатели у взрослых. Также представляет большой интерес сравнительная характеристика данных тромбоэластограммы недоношенных детей не только со взрослыми пациентами, но и с доношенными новорожденными. Некоторые авторы указывают на недостаточную функциональную активность тромбоцитов, недостаточную эффективность образования кровяного сгустка на фоне значительного снижения показателей коагуляционного индекса крови [8].

Имеются сведения о возможной стабилизирующей роли на систему гемостаза регуляторных пептидов, которые объединены в группу цитокинов [9, 10]. По результатам ряда исследований методы определения цитокинов уже внедрены во врачебную практику для решения вопросов диагностики и прогноза различных заболеваний [11, 12]. Ю.А. Витковский и соавт. в своих исследованиях показали, что у беременных с фетоплацентарной недостаточностью состояние свертывающей системы крови и степень гемодинамических нарушений определяется уровнем цитокинов и состоянием сосудистого

тонуса. Данные маркеры также объединяют между собой гемостаз, иммунные механизмы, гемопоэз, ангиогенез, неспецифическую резистентность и другие процессы в организме [13]. Не исключено, что косвенным влиянием на гемостаз плода и новорожденного обладает ИЛ-8. Так, одним из признаков фетоплацентарной недостаточности у беременных женщин является максимальное повышение ИЛ-8 в материнской, пуповинной крови и в околоплодных водах. При этом развивается ДВС-синдром у матери и появляются признаки снижения иммунологического статуса и неспецифической резистентности у плода [11]. Важно отметить, что под действием различных раздражителей ИЛ-8 способен активировать синтез антител к тканевому фактору [14].

Таким образом, можно предположить наличие связи между изменениями цитокинового статуса и, в частности, уровнем ИЛ-8 и нарушениями в системе гемостаза в ранний неонатальный период. В данном аспекте представляло интерес определение уровня интерлейкина 8 в плазме пуповинной крови у недоношенных новорожденных в качестве маркера нарушений в системе гемостаза недоношенных новорожденных.

Целью настоящего исследования явился поиск взаимосвязи между изменением уровня ИЛ-8 и основными показателями свертывающей системы крови у недоношенных 32–36 нед.

Материал и методы. Всего в наше исследование были включены 38 новорожденных детей. В 1-ю (исследовательскую) группу вошли 17 недоношенных новорожденных с повышенным риском развития геморрагических нарушений (тяжелый гестоз у матери, хроническая внутриутробная гипоксия, острая интранатальная асфиксия/гипоксия, перенесенные внутриутробные инфекции и др.). По гестационному возрасту они были подразделены на две подгруппы: подгруппа 1а – недоношенные сроком гестации 34–36 нед ($n=11$), подгруппа 1б – недоношенные сроком гестации 32–33 нед ($n=6$). Во 2-ю (контрольную) группу вошли доношенные новорожденные ($n=21$). Исследование проводилось на базе Перинатального центра ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ». Лабораторная диагностика проводилась на базе биохимического отдела Центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского государственного медицинского университета. Критерии включения: недоношенные новорожденные сроком гестации 32–36 нед, наличие информированного согласия матери. Критерии исключения: тяжелые пороки развития плода, тяжелый гестоз, преэклампсия, шоковые состояния, факт приема матерью во время беременности и кормления грудью препаратов, влияющих на свертываемость крови

(антикоагулянты, противосудорожные препараты и т.д.), нежелание родителей ребенка участвовать в исследовании.

В исследуемой группе 13 детей были рождены путем операции кесарева сечения, 4 ребенка – в результате естественных родов; оценка по шкале Апгар на первой минуте составила от 5 до 6 баллов и на пятой минуте – от 6 до 8 баллов. Средний вес при рождении составлял в подгруппе 1а (2746 ±231) г, в подгруппе 1б – (1883±257) г, во 2-й группе – (3421±318) г. 6 детей получили лечение по поводу внутриутробной пневмонии, 2 новорожденным поставлен диагноз СДР I типа, 18 – по поводу неонатальной гипербилирубинемии, из которых у 4 она возникла в первые сутки. Для оценки свертывающей системы крови определялись следующие показатели: протромбин (ПТ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген. Уровень интерлейкина 8 определялся методом ИФА.

Для статистической обработки полученного материала и визуализации результатов использовалась электронная версия Microsoft Office Excel 2016, программа IBM SPSS Statistics 23. В качестве параметрического показателя для сравнения средних величин рассчитывался *t*- и *p*-критерий Стьюдента. Различия в величинах считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и $t > 2$. При отсутствии признаков параметрического распределения использовался *U*-критерий Манна – Уитни. Для статистической обработки малых выборок использовался метод Вилкоксона – Манна.

Результаты и их обсуждение. Данные, представленные *таблице*, показывают, что минимальные значения ИЛ-8 отмечаются у здоровых доношенных новорожденных [(32,9±5,12) пг/мл]. У недоношенных детей среднее значение данного показателя было достоверно выше и составило (85,36±5,6) пг/мл ($p < 0,05$).

Интерес представлял факт роста уровня ИЛ-8 у недоношенных детей обратно пропорционально сроку гестации: у детей с гестационным возрастом 34–36 нед средний уровень ИЛ-8 составил (42,23±3,83) пг/мл, а максимально высокие значения ИЛ-8 были отмечены у детей с гестационным возрастом 32–33 нед [(128,5±8,03) пг/мл] ($p < 0,05$). При этом в целом у недоношенных детей имело место повышение таких показателей, как АПТВ и МНО соответственно до (54,15±3,7) с и 1,85±0,28. На этом фоне важным представлялись более низкие показатели коагуляционной активности в плазме крови недоношенных новорожденных по

сравнению с доношенными: протромбина соответственно (62,1±4,74)% и (87,5±7,41)%, фибриногена – (1,41±0,22) г/л и (2,02±0,29) г/л ($p > 0,05$). Таким образом, у недоношенных детей формируется дефицит плазменных факторов свертывания крови, т.е. тенденция к гипокоагуляции на фоне повышенного уровня провоспалительного ИЛ-8.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в группе недоношенных новорожденных показатели гемостаза имеют значительные отличия от уровня аналогичных значений доношенных новорожденных. Это позволяет говорить о высоком риске геморрагических нарушений у недоношенных детей и требует поиска ранних предикторов риска геморрагических нарушений. Представленные сведения, на наш взгляд, не исключают наличие дестабилизирующего влияния роста ИЛ-8 в крови недоношенных детей на систему гемостаза, выражающееся в гипокоагуляционных сдвигах. Эта тенденция наиболее ярко прослеживается у детей с гестационным возрастом менее 34 нед. Возможно, что выявленные факты роста провоспалительной активности и нарушений коагуляции отражают сниженный адаптационный ресурс к родовому стрессу и измененным факторам внешней среды недоношенного в ранний неонатальный период. В дальнейшем нами предполагается изучение уровня ИЛ-8 не только в крови новорожденного ребенка после рождения, но и в пуповинной крови. Это даст возможность определить его значение не только как индикатора нарушения гемостаза, но и как их предиктора. Известно, что определение «традиционных» показателей гемостаза в пуповинной крови является малоинформативным в силу высокой травматизации сосудов плаценты, повреждения их эндотелия и активизации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Дальнейшее изучение роли отдельных цитокинов в регуляции гемостаза значительно расширит наши сведения о патогенезе геморрагических нарушений у недоношенных детей, а также поможет разработать новые пути прогнозирования, диагностики, терапии и профилактики данных состояний.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Показатели коагулограммы и уровня интерлейкина 8 у детей исследуемых групп

Группа детей	Доношенные, <i>n</i> =21	Недоношенные	
		34–36 нед, <i>n</i> =11	32–33 нед, <i>n</i> =6
Уровень ИЛ-8, пг/мл	32,9±5,12	42,23±3,83	128,5±8,03
Протромбин, %	85,7±7,41	67,7±5,93	59,5±3,84
АПТВ, с	35'8"±2'93"	47'8"±4'12"	58'2"±3'28"
МНО	1,21±0,09	1,95±0,13	1,81±0,15
Фибриноген, г/л	2,02±0,29	1,61±0,21	1,21±0,18

ЛИТЕРАТУРА

1. Современные методы антенатальной диагностики состояния плода и их значение для прогнозирования последующего развития ребенка / Н.В. Казанцева, В.А. Изранов, О.А. Шевцова, Ю.В. Шотик // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С.13–19.
2. Состояние системы липопероксидации у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / Е.В. Лоскутова, И.А. Воронцова, Х.М. Вахитов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С.135–138.
3. Частота и исходы ретинопатии у глубоконедоношенных новорожденных в условиях оказания специализированной медицинской помощи / Н.А. Шилова, Н.В. Харламова, Ю.А. Фисюк [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С.51–54.
4. Иванов, Д.О. Показатели системы гемостаза при ДВС-синдроме различного генеза у новорожденных детей / Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко // Трансляционная медицина. – 2014. – № 1. – С.44–52.
5. Кузьменко, Г.Н. Показатели плазменного гемостаза у детей, рожденных на 35–36-й неделе гестации / Г.Н. Кузьменко, С.Б. Назаров // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 1. – С.38–43.
6. Козлова, Е.Л. Особенности функционирования системы гемостаза в ранний неонатальный период / Е.Л. Козлова, Н.Н. Климович // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – № 4 (30). – С.13–19.
7. Состояние гемостаза здоровых плодов / Г.Н. Бессонова, Г.Н. Буслаева, Е.В. Никушкин [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 1. – С.52–55.
8. Функциональные особенности гемостаза доношенных и недоношенных новорожденных, по данным тромбозластографии / Г.Н. Кузьменко, С.Б. Назаров, И.Г. Попова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 5. – С.14–17.
9. Plasma TNF-alpha and IL-10 level-based prognostic model predicts outcome of patients with diffuse large B-Cell lymphoma in different risk groups defined by the International Prognostic Index / E. Lech-Maranda, J. Bienvenu, F. Broussais-Guillaumot [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). – 2010. – Vol. 58 (2). – P.131–141.
10. Interleukin-6: From basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities / J. Scheller [et al.] // Semin Immunol. – 2014. – Vol. 26 (1). – P.2–12.
11. Витковский, Ю.А. Роль цитокинов в регуляции системы гемостаза: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.17, 14.00.16 / Витковский Юрий Антонович; Читинская государственная медицинская академия. – Чита, 1997. – 39 с.
12. Association of interleukin-10, tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β gene polymorphisms with the outcome of diffuse large B-cell lymphomas / O. Tarabar, B. Cikota-Aleksic, L. Tukic [et al.] // Int. J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 19 (1). – P.186–192.
13. Особенности цитокиновой регуляции при хронической плацентарной недостаточности / М.А. Левкович, Т.Г. Плахотя, Е.М. Бердичевская, Л.Д. Цатурян // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_26532809_36770608.pdf
14. Недосейкина, М.С. Провоспалительные цитокины при инфекционно-обусловленных осложнениях беременности и внутриутробном инфицировании / М.С. Недосейкина // Знание. – 2015. – № 12-2 (29). – С.105–110.

REFERENCES

1. Kazantseva NV, Izranov VA, Shevtsova OA, Shotik YuV. Sovremennyye metody antenatal'noy diagnostiki sostoyaniya ploda i ikh znachenije dlya prognozirovaniya posleduyushchego razvitiya rebenka [Modern methods of antenatal diagnosis of the state of the fetus and their importance for predicting the subsequent development of the child]. Rosiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2018; 63 (5): 13-19.
2. Loskutova EV, Vorontsova IA, Vakhitov KhM, et al. Sostoyaniye sistemy lipoperoksidatsii u nedonoshennykh novorozhdennykh, perenessikh perinatal'nyuy gipoksiyu [The state of the lipoperoxidation system in premature infants who underwent perinatal hypoxia]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2018; 63 (5): 135-138.
3. Shilova NA, Kharlamova NV, Fisyuk YA, Chasha TV, et al. Chastota i iskhody retinopatii u glubokonedonoshennykh novorozhdennykh v usloviyakh okazaniya spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi [The frequency and outcomes of retinopathy in very premature infants in the context of specialized medical care]. Rosiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2018; 63 (5): 51-54.
4. Ivanov DO, Petrenko YuV. Pokazateli sistemy gemostaza pri DVS sindrome razlichnogo geneza u novorozhdennykh detey [Indicators of the hemostatic system in DIC syndrome of various origins in newborn children]. Translyatsionnaya meditsina [Translational Medicine]. 2014; 1: 44-52.
5. Kuzmenko GN, Nazarov SB. Pokazateli plazmennogo gemostaza u detey, rozhdennykh na 35-36 nedele gestatsii [Plasma hemostasis indicators in children born at 35-36 weeks of gestation]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2015; 60 (1): 38-43.
6. Kozlova EL, Klimkovich NN. Osobennosti funktsionirovaniya sistemy gemostaza v ranniy neonatal'nyy period [Features of the functioning of the hemostasis system in the early neonatal period]. Problemy zdorov'ya i ekologii [Problems of health and ecology]. 2011; 4 (30): 13-19.
7. Bessonova GN, Buslaeva GN, Nikushkin EV, et al. Sostoyaniye gemostaza zdorovykh plodov [The state of hemostasis of healthy foetuses]. Voprosy prakticheskoy pediatrii [Questions of practical paediatrics]. 2008; 3 (1): 52-55.
8. Kuzmenko GN, Nazarov SB, Popova IG, et al. Funktsional'nyye osobennosti gemostaza donoshennykh i nedonoshennykh novorozhdennykh, po dannym tromboelastografii [Functional features of hemostasis of full-term and premature infants, according to thromboelastography]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]. 2013; 5: 14-17.
9. Lech-Maranda E, Bienvenu J, Broussais-Guillaumot F, Warzo-cha K, Michallet AS, Robak T, et al. Plasma TNF-

- alpha and IL-10 level-based prognostic model predicts outcome of patients with diffuse large B-Cell lymphoma in different risk groups defined by the International Prognostic Index. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2010; 58 (2): 131-41.
10. Scheller J, et al. Interleukin-6: From basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities. Semin Immunol. 2014; 26 (1): 2-12.
 11. Vitkovsky YuA. Rol' tsitokinov v regulyatsii sistemy gemostaza: avtoreferat dissertatsii na soiskaniye uchenoy stepeni doktora meditsinskikh nauk [The role of cytokines in the regulation of the hemostasis system; abstract of the thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences]. Chita: Chitinskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya [Chita: Chita State Medical Academy]. 1997; 39 p.
 12. Tarabar O, Cikota-Aleksic B, Tukic L, Milanovic N, Aleksic A, Magic Z. Association of interleukin-10, tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β gene polymorphisms with the outcome of diffuse large B-cell lymphomas. Int J Clin Oncol. 2014; 19 (1): 186-92.
 13. Levkovich MA, Plakhotya TG, Berdichevskaya EM, Tsaturyan LD. Osobennosti tsitokinovoy regulyatsii pri khronicheskoy platsentarnoy nedostatochnosti [Features of cytokine regulation in chronic placental insufficiency]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2016; 4: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_26532809_36770608.pdf
 14. Nedoseykina MS. Provospalitel'nyye tsitokiny pri infektsionno-obuslovlennykh oslozhneniyakh beremennosti i vnutriutrobnom infitsirovanii [Pro-inflammatory cytokines in infectious complications of pregnancy and intrauterine infection]. Znaniye [Knowledge]. 2015; 12-2 (29): 105-110.