

10. Park S.H., Kim C.H., Kim D.J., Suk K.T., Park J.H., Cheong J.Y., Cho S.W., Hwang S.G., Lee Y.J., Cho M., Yang J.M., Park H.Y., Kim Y.B. Diagnostic value of multiple biomarker panel for prediction of significant fibrosis in chronic hepatitis C. Clin. Biochem. 2011; 44 (17–18): 1396–3999.
11. Горячева Л.Г., Алексеева Л.А., Ефремова Н.А., Рогозина Н.В., Бессонова Т.В. Прогноз течения неонатальных гепатитов у детей первого года жизни. Сборник научных трудов «Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей». СПб.; 2012; 2: 22–32.
12. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В. Диагностическое значение определения белков острой фазы в цереброспинальной жидкости детей с нейроинфекционными заболеваниями. Журнал инфектологии. 2010; 2 (2): 28–34.
13. Нехаев С.Г., Григорьев Ю.И. Роль некоторых белков острой фазы в развитии интоксикационного синдрома. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2009; 2: 38–42.
14. Титов В.Н. С-реактивный белок – тест нарушения «чистоты» межклеточной среды организма при накоплении «биологического мусора» большой молекулярной массы. Клиническая лабораторная диагностика. 2008; 6: 3–13.
5. Li Z.X., He Y., Wu J. et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in children with infant hepatitis syndrome. World J. Gastroenterol. 2006; 12 (44): 7155–60.
6. Volkova E.V., Pak S.G., Malov V.A., Umbetova K.T. Changes in the level of acute phase proteins in viral liver damage. Terapevticheskiy arkhiv. 2000; 2: 21–4 (in Russian).
7. Karimov I.Z., Shavlovskiy M.M., Nazarov P.G. Change in C-reactive protein and other acute phase proteins in the blood of patients with viral hepatitis. Tsitokiny i vospalenie. 2004; 3 (4): 42–6 (in Russian).
8. Dolgov V.V., Shevchenko O.P. Laboratory diagnosis of metabolic proteins. Moscow; 1997 (in Russian).
9. Nazarov P.G. Acute-phase reactants. SPb.: Nauka; 2001 (in Russian).
10. Park S.H., Kim C.H., Kim D.J., Suk K.T., Park J.H., Cheong J.Y., Cho S.W., Hwang S.G., Lee Y.J., Cho M., Yang J.M., Park H.Y., Kim Y.B. Diagnostic value of multiple biomarker panel for prediction of significant fibrosis in chronic hepatitis C. Clin. Biochem. 2011; 44 (17–18): 1396–3999.
11. Goryacheva L.G., Alekseeva L.A., Efremova N.A., Rogozina N.V., Bessonova T.V. Prognosis of neonatal hepatitis in infants. Sbornik nauchnykh trudov “Sovremennye podkhody k diagnostike, terapii i profilaktike infektsionnykh zabolevaniy u detey”. SPb.; 2012; 2: 22–32 (in Russian).
12. Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V. Diagnostic value of determination acute phase proteins in the cerebrospinal fluid of children with neuroinfections diseases. Zhurnal Infektologii. 2010; 2 (2): 28–34 (in Russian).
13. Nekhaev S.G., Grigor'ev Yu.I. The role of some acute phase proteins in the development of intoxication syndrome. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova. 2009; 2: 38–42 (in Russian).
14. Titov V.N. C-reactive protein test violations of the “purity” of the intercellular environment of the body with the accumulation of “biological waste” high molecular weight. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2008; 6: 3–13 (in Russian).

Поступила 19.04.13

REFERENCES

1. Basaraba N.M. Congenital hepatitis: current approaches to diagnosis and ways of prevention. Perinatologiya i pediatriya. 2009; 4 (40): 79–83 (in Russian).
2. Bellomo-Brandao M.A., Porta G., Hessel G. Clinical and laboratory evaluation of 101 patients with intrahepatic neonatal cholestasis. Arg. Gastroenterol. 2008; 45 (2): 152–5.
3. Chronic hepatitis. Pod redaktsiyey Serova V.V., Aprosinoy Z.G. Moskva: Meditsina; 2004 (in Russian).
4. Surkov A.N., Smirnov I.E., Potapov A.S., Kucherenko A.G., Tumanova E.A. Monitoring features of fibrosis and cirrhosis in children with chronic liver disease. Pediatricheskaya farmakologiya. 2009; 6 (2): 31–5 (in Russian).

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 618.34-002+618.33-022]-02:618.396]-074

В.Ю. Титов¹, А.Н. Осипов¹, С.П. Балицкий², Р.И. Шалина²

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ХОРИОАМНИОНИТА И ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПО СОДЕРЖАНИЮ НИТРИТА И НЕТИОЛАТНЫХ НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ В ПЛАЗМЕ

¹Кафедра общей и медицинской биофизики и ²кафедра акушерства и гинекологии Российского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Исследовали 33 беременные женщины с преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) с целью выбора оптимального критерия диагностики внутриутробного инфицирования. У всех пациенток в плазме крови отмечалось повышенное (от 0,5 до 2,5 мкмоль/л) суммарное содержание нитрита и нетиолатных нитрозосоединений, не содержащих железа ($\text{NO}_2^- + \text{RNO}$). У беременных в отсутствие внутриутробного инфицирования содержание нитрита и нетиолатных нитрозосоединений не превышало 0,1 мкмоль/л, как и у всех других испытуемых, не страдающих воспалительными заболеваниями. Антибактериальная и противовоспалительная терапия, применявшаяся у пациенток с ПИОВ, приводила к снижению содержания $\text{NO}_2^- + \text{RNO}$ до 0,1 мкмоль/л и ниже. Полученные результаты позволяют предположить, что содержание $\text{NO}_2^- + \text{RNO}$ в плазме является одним из чувствительных показателей наличия воспалительных, сопутствующих ПИОВ, процессов, превосходящих по чувствительности и специфичности такие показатели воспаления, как число лейкоцитов, СОЭ, содержание С-реактивного белка.

Ключевые слова: оксид азота, нитрит, нетиолатные нитрозосоединения, хориоамнионит, преждевременное излитие околоплодных вод

Для корреспонденции:

Титов Владимир Юрьевич, д-р биол. наук, вед. науч. сотр.
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
E-mail: vtitov43@yandex.ru

V.Yu. Titov, A.N. Osipov, S.P., S.P. Balitskiy, R.I. Shalina

THE EARLY DIAGNOSTIC OF CHORIONIC -AMNIONITIC AND INTRAUTERINE INFECTION ON CONTENT OF NITRITE AND NON-TIOLATE NITROSOCOMPOUNDS IN PLASMA UNDER PREMATURE DISCHARGE OF AMNIOTIC FLUID

The I.M. Sechenov first Moscow medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russia

The article deals with the results of examination of 33 pregnant women with premature discharge of amniotic fluid with purpose to choose an optimal criterion of diagnostic of intrauterine infection. In blood plasma of all female patients the increased, from 0.5 to 2.5 mkmol/l, total content of nitrite and non-tiolate nitrosocompounds non-containing iron (NO₂+RNO). In case of pregnant women without intrauterine infection the content of nitrite and netiolate nitrosocompounds did not exceed 0.1 mkmol/l as in all other subjects without inflammatory diseases. The antibacterial and anti-inflammatory therapy applied to female patients with premature discharge of amniotic fluid resulted in lowering of concentration of NO₂+RNO up to 0.1 mmol/l and even lower. The study results permit to suppose that concentration of NO₂+RNO in plasma is one of sensitive indicators of presence of inflammatory processes concomitant to premature discharge of amniotic fluid which by its sensitivity and specificity is superior to such indicators as number of leucocytes, ESR and concentration of C-reactive protein.

Key words: nitric oxide, nitrite, netiolate nitrosocompounds, chorionic-amnionitic, premature discharge of amniotic fluid

Актуальной проблемой современного акушерства являются преждевременные роды, при которых перинатальная смертность и заболеваемость в 2–3 раза выше, чем при своевременных родах. Досрочные роды в 25–54% случаев начинаются с преждевременного излития околоплодных вод [1, 2]. Хориоамнионит и внутриутробное инфицирование могут явиться как следствием, так и причиной ПИОВ, в связи с этим важна своевременная диагностика воспаления и внутриутробного инфицирования (ВУИ). Такие показатели, как СОЭ и число лейкоцитов не всегда являются достаточно информативными критериями [3, 4]. Широко используемый сегодня показатель содержания С-реактивного белка также не может быть использован в качестве основного критерия в связи с большим разбросом значений у здоровых людей [4]. В то же время несвоевременная диагностика хориоамнионита может иметь тяжелейшие последствия. Таким образом, существует большая потребность в разработке метода, основанного на таком показателе, который бы позволил определить начало воспаления у любого пациента вне зависимости от особенностей конкретного индивида.

Кафедрой общей и медицинской биофизики МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова предложен метод выявления воспалительных процессов на ранних стадиях, основанный на регистрации содержания нитрита (NO₂⁻) и нетиолатных нитрозосоединений (RNO) в плазме крови [5–8]. В основе метода лежит измерение скорости теплопродукции каталазной реакции, которая сильно зависит от наличия нитрита или нитрозосоединений. В многочисленных экспериментах нами показано, что содержание в плазме NO₂⁻ + RNO в концентрации свыше 0,15 мкмоль/л однозначно говорит о наличии в организме воспалительного процесса. Было продемонстрировано, что этот метод обладает более высокой чувствительностью и специфичностью, чем традиционные методы оценки воспалительного процесса (СОЭ, число лейкоцитов, повышение температура тела и др.) [3].

Целью настоящей работы была задача исследовать возможность использования содержания NO₂⁻ + RNO в плазме крови для диагностики хориоамнионита и внутриутробного инфицирования.

Материалы и методы. В экспериментах использовали Na-фосфат однозамещенный, натрия хлорид, перекись водорода, FeSO₄ · 7H₂O, нитрит калия, нитрат натрия, ЭДТА, глутатион («Sigma»).

Диагностика преждевременного подтекания околоплодных вод. Обследовали беременных с ПИОВ, диагностика которого осуществлялась с помощью теста на подтекание околоплодных вод – AmniSure ROM Test,

основанного на выявлении во влагалищном содержимом плацентарного α-микроглобулина α₁ (PAMG-1), который продуцируется клетками децидуальной оболочки в норме присутствует только в околоплодных водах [9].

Контроль воспалительных процессов. Для контроля воспалительных процессов определяли С-реактивный белок, используя иммуноферментный метод для количественного определения in vitro С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови человека, обозначаемый как метод «С-реактивный белок высокочувствительный» (или hsCRP ELISA). Данный тест основан на принципе твердофазного непрямого иммуноферментного анализа. Использовались также показатели СОЭ и числа лейкоцитов.

Определение содержания нитрита и нетиолатных нитрозосоединений в плазме. Содержание NO₂⁻ + RNO определяли с помощью ферментного сенсора, принцип работы которого основан на свойстве нитрита (NO₂⁻), S-нитрозотиолов (RSNO), нитрозильных комплексов железа (НКЖ) и нетиолатных нитрозосоединений, не содержащих железо (RNO), ингибировать фермент каталазу в присутствии галоид-ионов. НКЖ утрачивают ингибирующий эффект в среде, содержащей хелатор железа, разрушающий комплекс (ЭДТА), и ловушку NO (оксигемоглобин). RSNO трансформируются в НКЖ под воздействием закисного железа и тиолов и приобретают их свойства. Нитрит и RNO не трансформируются в НКЖ в нейтральной среде, следовательно, не разрушаются хелаторами железа и сохраняют ингибирующую способность в среде, содержащей хелатор железа и ловушку NO. Других эффективных ингибиторов каталазы плазма не содержит [5, 6, 10]. Метод позволяет измерять концентрации указанных нитрозосоединений в очень низких концентрациях вплоть до 0,05 мкмоль/л [5, 8, 10].

Для определения содержания NO₂⁻ + RNO у больных отбирали кровь в количестве 2 мл. Для предотвращения свертывания крови использовался раствор гепарина – 0,1 мл 1% раствора на 10 мл крови. Плазму получали путем центрифугирования образцов на центрифуге ЦУМ-1 при скорости 3000 оборотов в мин в течение 10 мин. Супернатант отделяли от эритроци-

Таблица 1

Содержание (NO₂⁻ + RNO) в плазме беременных

Доноры	NO ₂ ⁻ + RNO, мкмоль/л
Здоровые беременные (n = 6)	< 0,1
ПИОВ (n = 33)	0,4–2,5
Угроза преждевременных родов (n = 4)	< 0,1–0,8

Таблица 2

Содержание ($\text{NO}_2^- + \text{RNO}$), лейкоцитов, СОЭ и СРБ в плазме беременных с ПИОВ

№ истории болезни	Возраст, годы	Срок беременности, нед	$\text{NO}_2^- + \text{RNO}$, мкмоль/л	Лейкоциты, тыс/мм ³ (норма 4–9)	СОЭ, мм/ч (норма 2–15, при беременности может достигать 30)	СРБ, мг/л (норма: 0,068 – до 8,2)
1	39	30–31	0,6	5,8	27	
2	39	35–36	1,6	10,7		
3	29	27–28	0,4–0,5	7,3	25	1,2
4	36	36	1,2	8,3		
5	28	29	2,5	9,7		3,1
7	33	28–29	1,25	13	24	1,8
8	26	30–31	0,8	11		1,0

тов и использовали для определения содержания $\text{NO}_2^- + \text{RNO}$ [5, 8].

Определение активности каталазы осуществлялось calorиметрическим методом, основанным на контроле кинетики теплопродукции, сопровождающей разложение перекиси водорода [6].

В таблицах представлены значения в виде $\bar{X} \pm m_x$, число измерений $n \geq 4$.

Результаты и обсуждение. 1. Определение содержания нитрита и нитролатных нитрозосоединений в плазме беременных. Согласно полученным данным, при нормально протекающей беременности без диагностированных воспалительных осложнений содержание $\text{NO}_2^- + \text{RNO}$ в плазме находится в пределах нормы и составляет менее 0,1 мкмоль/л. В то же время у всех пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод содержание $\text{NO}_2^- + \text{RNO}$ было существенно выше и составляло от 0,4 до 2,5 мкмоль/л (табл. 1).

Повышенное содержание $\text{NO}_2^- + \text{RNO}$ однозначно свидетельствует о наличии неспецифического воспаления [3, 5]. Увеличение концентрации $\text{NO}_2^- + \text{RNO}$ имело место и у некоторых пациенток, у которых не было диагностировано ПИОВ, что может быть связано с воспалительными процессами, непосредственно не связанными с беременностью (см. табл. 1). Важно отметить, что у всех беременных с ПИОВ имело место значительное увеличение содержания $\text{NO}_2^- + \text{RNO}$ в плазме – до 2,5 мкмоль/л, что ранее фиксировалось нами только при остром аппендиците или остром панкреатите [5]. При этом такие показате-

ли, как содержание лейкоцитов и С-реактивного белка (СРБ) у обследованных пациенток, были либо в норме, либо слегка ее превышали (табл. 2 и 3). Заметим, что у беременных показатель СОЭ в норме может быть умеренно повышен – до 20–30 мм/ч. Тот факт, что во всех 33 наблюдениях ПИОВ имело место увеличение содержания $\text{NO}_2^- + \text{RNO}$ в плазме крови, позволяет предполагать, что оно связано именно с внутриутробным инфицированием и воспалением.

В табл. 3 представлены данные о динамике изменения содержания $\text{NO}_2^- + \text{RNO}$ в плазме крови под действием противовоспалительных и антибактериальных препаратов. Примененная терапия способствовала снижению содержания $\text{NO}_2^- + \text{RNO}$ до 0,1 мкмоль/л и менее.

2. Проблемы ранней диагностики хориоамнионита при ПИОВ. Ранняя диагностика хориоамнионита и внутриутробного инфицирования очень важна для оценки состояния плода, но не всегда может быть точно проведена. Показатели СОЭ, числа лейкоцитов, содержания С-реактивного белка не являются в данном случае информативными (см. табл. 2, 3). УЗИ может зарегистрировать только уровень околоплодных вод. В то же время при безводном промежутке 12–24 ч часто развивается внутриутробная инфекция. С другой стороны, само ПИОВ может быть следствием внутриутробного инфицирования [1, 2].

Необходим метод, основанный на таком показателе, который бы позволил определить начало воспаления у любого пациента вне зависимости от особенностей конкретного индивида, т. е. показания которого у здоровых людей в 100% наблюдений были бы нулевые, а любая активация иммунной системы неизбежно приводила бы к его росту, причем изменения этого показателя должны происходить до наступления клинических признаков.

3. Механизм генерации $\text{NO}_2^- + \text{RNO}$ в плазме при воспалении. Оксид азота (NO) продуцируется в организме животных и человека из L-аргинина под действием фермента NO-синтазы. NO – короткоживущее соединение, время полужизни в биообъектах от долей секунды до нескольких секунд в связи с быстрым окислением до нитрита и нитрата [11].

В норме, согласно нашим данным, в основных физиологических жидкостях (кровь, амниотические воды, сперма, молоко) нитрит и RNO содержатся в следовых количествах, а распространенное в литературе мнение об их нормальном содержании в крови в концентрациях

Таблица 3

Изменение содержания ($\text{NO}_2^- + \text{RNO}$), лейкоцитов, СОЭ и СРБ в плазме у беременных с ПИОВ на фоне антибактериальной и противовоспалительной терапии

№ истории болезни	Срок беременности, нед	Антибактериальная и противовоспалительная терапия	$\text{NO}_2^- + \text{RNO}$, мкмоль/л	Лейкоциты, тыс/мм ³ (норма 4–9)	СОЭ, мм/ч (норма 2–15, при беременности может достигать 30)	СРБ, мг/л (норма: 0,068–8,2)
1. Исходные показатели	29–30	Фортум (1,0 г х 3 раза в день в/м), клофабрин (1,0 г х 3 р/д в/м)	2,5	9,7	28	3,1
1. Через 4 дня лечения			0,8	8,4	26	1,2
2. Исходные показатели	28–29	Цефазолин (1,0 г х 3 раза в день в/м)	1,25	13,2	25	1,8
2. Через 4 дня лечения			< 0,1	9,6	24	2,0
3. Исходные показатели	30–31	Амоксиклав (1,2 г х 3 раза в день в/м)	0,8	11,7	23	1,0
3. Через 4 дня лечения			< 0,1	15,6	27	3,21

порядка 0,1 мкмоль/л основано на недостаточной специфичности классических методик [5, 7, 12].

Обычно, в нормальных условиях существуют механизмы, предотвращающие окисление NO до NO₂⁻. При воспалительных процессах в плазме появляются нитрит и другие нетиолатные нитрозосоединения [3, 5, 7]. Проведенные исследования позволяют предположить, что появление в плазме нитрита и RNO является результатом окислительной деструкции NO и ее доноров под действием активных форм кислорода, продуцируемых активированными лейкоцитами [7]. Исходя из имеющихся на сегодняшний день многочисленных данных, сам факт содержания в плазме NO₂⁻ + RNO в концентрации, превышающей 0,15 мкмоль/л, может убедительно свидетельствовать о наличии в организме воспалительного процесса [3, 5, 12].

4. *Возможность использования показателя* содержания NO₂⁻ + RNO в плазме для ранней диагностики хориоамнионита и внутриутробного инфицирования. Согласно данным, полученным нами ранее, при анализе плазмы крови больных любое неспецифическое воспаление сопровождается повышением содержания NO₂⁻ + RNO [3, 5]. Показания таких индикаторов воспаления, как СОЭ, число лейкоцитов, содержание С-реактивного белка не были столь чувствительными и однозначными [3].

У всех беременных с ПИОВ имело место увеличение содержания NO₂⁻ + RNO в плазме (см. табл. 1), что дает основание предполагать наличие воспалительного процесса. Эти данные – еще одно подтверждение тому, что преждевременное излитие околоплодных вод практически всегда сопряжено с развитием внутриутробного инфицирования. Но содержание С-реактивного белка у всех пациенток соответствовало норме, также как и значения СОЭ и числа лейкоцитов, которые были в пределах нормы, либо незначительно ее превышали. Таким образом, содержание NO₂⁻ + RNO является значительно более чувствительным и специфичным показателем наличия воспалительного процесса, в том числе и внутриутробного, чем классические.

Заключение. Основная опасность ПИОВ заключается в развитии внутриутробной инфекции. Чем раньше будет диагностировано внутриутробное воспаление, тем успешнее будет лечение и исход. В представленной работе показано, что разработанный нами ранее высокочувствительный и высокоспецифичный тест ранней диагностики неспецифического воспаления вполне применим для диагностики внутриутробного воспаления. Он превосходит классические тесты по чувствительности и специфичности. В связи с этим у беременных, входящих в группу риска в отношении преждевременных родов, желательна периодически определять содержание NO₂⁻ + RNO в плазме для профилактики внутриутробного воспаления. Кроме того, всякое воспалительное заболевание в период беременности крайне нежелательно, и чем раньше оно будет диагностировано, тем эффективнее будут меры по его предотвращению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goldenberg R., Culhane J., Iams J., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008; 371 (9606): 75–84.
2. Mathew T., Mac Dorman M. Infant Mortality Statistics from the 2003 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. *National Vital Statistics Reports*. 2006; 54: 16.
3. Титов В.Ю., Иванова А.В., Петров В.А., Балякин Ю.В., Осипов А.Н., Камчатнов П.Р. и др. Ранняя диагностика воспалительных заболеваний у больных с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112 (7): 4–9.

4. Goldenberg R., Hauth J., Andrews W. Intrauterine infection and preterm delivery. *New England Journal of Medicine*. 2000; 342 (20): 1500–7.
5. Титов В.Ю., Иванова А.В., Агапов М.А., Петров В.А. Содержание нитрита и N-нитрозосоединений плазмы как важный диагностический показатель. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011; 11: 13–9.
6. Titov V.Yu., Petrenko Yu.M., Vanin A.F. Mechanism of Inhibition of Catalase by Nitro and Nitroso Compounds. *Biochemistry (Moscow)*. 2008; 73 (1): 92–6.
7. Titov V.Yu. The Enzymatic Technologies Open New Possibilities for Studying Nitric Oxide (NO) Metabolism in Living Systems. *Current Enzyme Inhibition*. 2011; 7 (1): 56–70.
8. Титов В.Ю., Петренко Ю.М., Ванин А.Ф. Ферментативный сенсор для определения содержания нитро- и нитрозосоединений в биобъектах. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009; 9: 6–14.
9. Lee S., Lee J., Seong H., Lee S., Park J., Romero R. et al. The clinical significance of a positive Amnisure test in women with term labor with intact membranes. *J. Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22 (4): 305–10.
10. Титов В.Ю., Петренко Ю.М., Ванин А.Ф., Стенуро И.И. Определение нитрита и нитрозосоединений в биосистемах калориметрическим методом. *Биофизика*. 2010; 55 (1): 95–106.
11. Moncada S., Palmer R., Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharm. Rev.* 1991; 43 (1): 109–42.
12. Титов В.Ю., Иванова А.В., Петров В.А., Серезженков В.А., Микоян В.Д., Ванин А.Ф. и др. Может ли суммарное содержание нитрита и нитрата служить показателем интенсивности синтеза окиси азота (NO) в тканях организма? *БЭБиМ*. 2012; 153 (6): 816–9.

REFERENCES

1. Goldenberg R., Culhane J., Iams J., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008; 371 (9606): 75–84.
2. Mathew T., Mac Dorman M. Infant Mortality Statistics from the 2003 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. *National Vital Statistics Reports*. 2006; 54: 16.
3. Titov V.Yu., Ivanova A.V., Petrov V.A., Balyakin Yu.V., Osipov A.N., Kamchatnov P.R. et al. The early diagnosis of somatic inflammatory diseases in patients with acute ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 112 (7): 4–9 (in Russian).
4. Goldenberg R., Hauth J., Andrews W. Intrauterine infection and preterm delivery. *New England Journal of Medicine*. 2000; 342 (20): 1500–7.
5. Titov V.Yu., Ivanova A.V., Agapov M.A., Petrov V.A. Nitrite and N-nitroso-compounds content of human plasma as significant diagnostic test. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2011; 11: 13–9 (in Russian).
6. Titov V.Yu., Petrenko Yu.M., Vanin A.F. Mechanism of Inhibition of Catalase by Nitro and Nitroso Compounds. *Biochemistry (Moscow)*. 2008; 73(1): 92–6 (in Russian).
7. Titov V.Yu. The Enzymatic Technologies Open New Possibilities for Studying Nitric Oxide (NO) Metabolism in Living Systems. *Current Enzyme Inhibition*. 2011; 7 (1): 56–70 (in Russian).
8. Titov V.Yu., Petrenko Yu.M., Vanin A.F. An enzymatic sensor for estimation of the content of nitro and nitroso compounds in biological objects. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2009; 9: 6–14 (in Russian).
9. Lee S., Lee J., Seong H., Lee S., Park J., Romero R. et al. The clinical significance of a positive Amnisure test in women with term labor with intact membranes. *J. Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22 (4): 305–10.
10. Titov V., Petrenko Yu., Vanin A., Stepuro I. Detection of nitrite and nitrosocompounds in chemical systems and biological liquids by the calorimetric method. *Biophysika*. 2010; 55 (1): 77–86 (in Russian).
11. Moncada S., Palmer R., Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharm. Rev.* 1991; 43 (1): 109–42.
12. Titov V.Yu., Ivanova A.V., Petrov V.A., Serezhenkov V.A., Mikoyan V.D., Vanin A.F. et al. Can Summary Nitrite + Nitrate Content Serve as an Indicator of NO Synthesis Intensity in Body Tissues? *Bulleten' experimentalnoi Biologii i Meditsiny*. 2012; 153 (6): 839–42 (in Russian).

Поступила 23.04.13