

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЦИТОКИНАМИ И АНТИМИКРОБНЫМИ ПЕПТИДАМИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С АНЕМИЕЙ

Шахвердиева И.Д., Эфендиев А.М., Керимова И.А., Ягубова В.И., Нариманова Г.В.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, e-mail: ilahashahverdiyeva@gmail.com

Железодефицитная анемия (ЖДА) является одним из часто встречаемых осложнений при беременности. Согласно современным данным, при анемии беременности формируются нарушения в различных звеньях иммунной системы. Как известно, обеспечение адекватного функционирования иммунной системы осуществляется цитокинами и антимикробными пептидами (АМП), регулирующими взаимодействие иммунокомпетентных клеток между собой и другими системами организма. Целью данной работы является изучение взаимосвязи между некоторыми цитокинами (ИЛ-6, ИЛ-8) и АМП (лактоферрин, гепсидин) при беременности, осложненной анемией. В исследование были включены 85 беременных с анемией. У 46 из них беременность была первой, у 39 – повторной. В группу сравнения вошли 19 беременных без анемии. Контрольную группу составили 15 небеременных, практически здоровых женщин. Содержание сывороточного железа крови определяли колориметрическим методом, а уровень ИЛ-6, ИЛ-8, гепсидина, лактоферрина и ферропортина устанавливали методом твердофазного иммуноферментного анализа. Выявлено значительное снижение уровня гепсидина в сыворотке крови беременных с ЖДА. Наблюдаемое повышение провоспалительных цитокинов у беременных, скорее всего, связано с подготовкой организма к родам и усилением синтеза других провоспалительных цитокинов. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли ИЛ-6, ИЛ-8 в патогенезе анемии при беременности и о взаимосвязи этих цитокинов с уровнями лактоферрина и гепсидина.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, беременность, лактоферрин, гепсидин, ИЛ-8, ИЛ-6, ферропортин.

THE RELATIONSHIP BETWEEN ANTIMICROBIAL PEPTIDES AND CYTOKINES IN PREGNANT WOMEN WITH ANEMIA

Shakhverdiyeva I.J., Efendiev A.M., Kerimova I.A., Yagubova V.I., Narimanova G.V.

Azerbaijan Medical University, Baku, e-mail: ilahashahverdiyeva@gmail.com

Iron deficiency anemia (IDA) is one of the most common complications of pregnancy. According to modern data, in anemia of pregnancy, violations are formed in various parts of the immune system. Ensuring the adequate functioning of the immune system is carried out by cytokines and antimicrobial peptides (AMP), which regulate the interaction of immunocompetent cells between themselves and other systems of the body. The purpose of this work is to study the relationship between some cytokines (IL-6, IL-8) and the ILA (lactoferrin, hepcidin) during pregnancy complicated by anemia. The study included 85 pregnant women with anemia. 46 of them had their first pregnancy, and 39 had a second one. The comparison group included 19 pregnant women without anemia. The control group consisted of 15 non-pregnant, healthy women. The content of blood serum iron was determined by a colorimetric method, and the levels of IL-6, IL-8, hepcidin, lactoferrin and ferroportin were determined by solid-phase enzyme immunoassay. Revealed a significant decrease in the level of hepcidin in the serum of pregnant women with IDA. The observed increase in proinflammatory cytokines in pregnant women is most likely due to the preparation of the body for childbirth and increased synthesis of other proinflammatory cytokines. The results indicate the important role of IL-6, IL-8 in the pathogenesis of anemia during pregnancy and the relationship of these cytokines with levels of lactoferrin and hepcidin.

Keywords: iron deficiency anemia, pregnancy, lactoferrin, hepcidin, IL-8, IL-6, ferroportin.

Железодефицитная анемия (ЖДА) является одним из часто встречаемых осложнений при беременности [1]. Установлено, что течение и исход анемии зависит от целого комплекса эндо- и экзогенных факторов. Известно, что повышение потребности в железе во время беременности вызывает увеличение всасывания железа с пищей у матери и увеличение потока железа к плоду через плаценту. Механизм развития ЖДА при беременности до конца еще не выяснен, но предполагается, что в основе патологии лежит

нарушение равновесия между повышенным расходом железа и его поступлением в организм, в результате чего развиваются железодефицитные состояния различной степени тяжести [2].

Согласно современным данным, при анемии беременности формируются нарушения в различных звеньях иммунной системы. Железодефицитная анемия влияет на гуморальный, клеточно-опосредованный и неспецифический иммунитет и активность цитокинов, которые играют важную роль в различных стадиях иммунных механизмов [3]. Как известно, обеспечение адекватного функционирования иммунной системы осуществляется цитокинами и антимикробными пептидами (АМП), регулирующими взаимодействие иммунокомпетентных клеток между собой и другими системами организма [4].

Цитокины принимают участие в дифференциации и пролиферации Т- и В-лимфоцитов, в реализации реакций как специфического, так и неспецифического иммунитета, повышают функциональную активность иммунокомпетентных клеток, усиливают синтез белков острой фазы и адгезивных молекул, обеспечивают связь между иммунной, эндокринной и нервной системами, гемопоэзом (стволовыми кроветворными клетками) [4].

При беременности продуцируются как про-, так и противовоспалительные цитокины, баланс которых имеет существенное значение для нормального течения беременности. По данным литературы, при анемиях беременности усиливается экспрессия провоспалительных цитокинов, среди которых интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-8 (ИЛ-8) являются наиболее изученными [5].

В последние годы появились данные о наличии взаимосвязи между уровнем некоторых АМП (в частности, лактоферрина и гепсидина) и уровнем провоспалительных цитокинов при анемии беременных. Существует предположение, что провоспалительные цитокины индуцируют продукцию лактоферрина, который, в свою очередь, связывает свободное железо и доставляет его к макрофагам, где оно и депонируется. Одной из возможных связей между ИЛ-6 и эритропоэзом является стимуляция им секреции АМП – гепсидина. Уникальные свойства гепсидина позволяют рассматривать его как звено, связывающее механизмы обеспечения гомеостаза железа и неспецифической защиты организма. Этот пептид является ключевым фактором развития анемии и важным регулятором системного гомеостаза железа. Гепсидин ингибирует клеточный отток железа, вызывая деградацию ферропортина, единственного экспортера железа в клетках [3; 6; 7].

Роль цитокинов и АМП в патогенетических механизмах развития анемии у беременных до конца не изучена. До сих пор не было проведено комплексное исследование цитокинов и АМП по триместрам беременности.

Цель работы - изучение взаимосвязи между некоторыми цитокинами и

антимикробными пептидами при беременности, осложненной анемией.

Материалы и методы исследования. В данное исследование были включены 85 беременных с анемией. У 46 из них беременность была первой (1-я группа), у 39 (2-я группа) – повторной (интервал между беременностями 1,5-2 года). Исследование беременных с анемией проводили в динамике по мере развития беременности. В группу сравнения вошли 19 беременных без анемии. Средний возраст у беременных без анемии составил $21,8 \pm 0,5$ года, у беременных с анемией – $26,3 \pm 0,6$ года. Группу сравнения составили беременные без анемии в различные триместры (6 из них в первом триместре, 6 из них во втором триместре, а 7 – в третьем триместре), обобщенные результаты мы предоставили в этой статье. Контрольную группу составили 15 практически здоровых небеременных женщин. Содержание сывороточного железа крови определяли колориметрическим методом с помощью набора реактивов Human (Германия). Содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови устанавливали методом твердофазного ИФА с использованием тест-системы фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Российская Федерация). Содержание гепсидина, лактоферрина и ферропортина в сыворотке крови определяли методом ELISA с использованием тест-системы фирмы Cloud-Clone Corp (США) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 303+ (США).

Статистическая обработка данных выполнена при помощи компьютерных программ Microsoft Excel XP. Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни-Уилкоксона. Данные представлены как $M \pm m$ (M – средняя величина показателя, m – ошибка средней). Статистически значимыми считали различия между группами при $p < 0,05$. Корреляционный анализ провели с помощью статистического анализа Спирмена. Для статистического анализа данных использовали программу SPSS-20 (MSOFFICC-2013).

Результаты исследования и их обсуждения. В результате исследования наблюдалось статистически значимое снижение гемоглобина у беременных с анемиями. Среднее значение гемоглобина у беременных без анемии составило $113,9 \pm 1,6$ г/л, у беременных первой группы в первом триместре – $101,6 \pm 1,0$ г/л, во втором триместре – $96,1 \pm 1,1$ г/л, а в третьем – $91,4 \pm 1,2$ г/л. Во второй группе беременных наблюдались более низкие значения содержания гемоглобина (первый триместр – $96,9 \pm 1,6$ г/л; второй триместр – $91,8 \pm 1,6$ г/л; третий триместр – $86,9 \pm 1,7$ г/л) (таблица 1). Диагноз анемии устанавливали при уровне Hb < 105 г/л. Отметим, что центр контроля заболеваний в США использует в качестве нижних границ концентрации Hb в I и III триместрах беременности – 110 г/л, во II триместре – 105 г/л. Часто очень трудно определить, чем обусловлено небольшое снижение концентрации Hb: анемией или гемодилюцией [8].

Таблица 1

Содержание некоторых цитокинов и АМП у беременных (первая беременность)

(M±m, минимум-максимум)

Показатели	Группы				
	Контроль (n = 15)	Беременность без анемии (n = 19)	Беременность с анемией (1-я группа – первая беременность) (n = 46)		
			I триместр	II триместр	III триместр
Нб, г/л	122,7±1,8 (111,3-135,4)	113,9±1,6 (105-127) p ₁ =0,002	101,6±1,0 (86-124) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	96,1±1,1 (72-109) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	91,4±1,2 (67-110) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
СЖ, мкмоль/л	15,31±0,62 (12,1-20,3)	14,31±0,81 (10,6-24,6)	10,55±0,52 (5,1-27) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	7,42±0,31 (3,7-10,9) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	5,00±0,25 (2,1-7,8) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ИЛ-6, пг/мл	1,85±0,42 (0,6-4,3)	3,15±0,41 (1,7-5,5) p ₁ =0,027	2,73±0,16 (2,14-4,53) p ₁ =0,020	3,18±0,15 (2,1-3,8) p ₁ =0,009 p ₃ =0,027	3,41±0,16 (2,4-4,1) p ₁ =0,005 p ₃ =0,004
ИЛ-8, пг/мл	1,05±0,34 (0,2-3,2)	1,68±0,35 (0,2-3,2)	2,06±0,11 (1,44-2,89) p ₁ =0,004	2,89±0,14 (2,1-3,6) p ₁ =0,002 p ₂ =0,008 p ₃ <0,001	3,32±0,18 (2,2-4,4) p ₁ =0,001 p ₂ =0,001 p ₃ <0,001
Гепсидин, нг/мл	5,10±0,77 (3,4-10,2)	7,16±1,57 (2,2-16,6)	2,02±0,14 (0,98-2,83) p ₁ <0,001 p ₂ =0,001	2,66±0,18 (1,51-3,56) p ₁ <0,001 p ₂ =0,006 p ₃ =0,024	2,94±0,25 (1,31-4,16) p ₁ =0,002 p ₂ =0,010 p ₃ =0,008
Лактоферрин, нг/мл	0,83±0,14 (0,25-1,31)	2,59±0,48 (0,5-5,3) p ₁ =0,007	11,49±2,47 (0,6-24,7) p ₁ =0,001 p ₂ =0,018	13,09±1,78 (3,4-22,7) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	14,73±0,85 (9,8-21,8) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Ферропортин, нг/мл	0,25±0,02 (0,16-0,31)	0,26±0,03 (0,09-0,34)	0,45±0,07 (0,26-1,02) p ₁ =0,002 p ₂ =0,021	0,55±0,08 (0,3-1,16) p ₁ <0,001 p ₂ =0,001	0,72±0,08 (0,36-1,33) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,003

Примечание: p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контролем;p₂ – статистическая значимость различий по сравнению с показателями беременных без анемии; p₃ –

статистическая значимость различий по сравнению с показателями первого триместра беременных с анемиями.

Согласно полученным результатам (таблица 1), в сыворотке крови беременных с анемией отмечалось значительное снижение содержания СЖ. Так, концентрация СЖ у пациенток 1-й группы в первом триместре уменьшилась на 26,3% (p₂<0,001), во втором – на 48,2% (p₂<0,001) и в третьем триместре – в 2,9 раза (p₂<0,001) по отношению к группе сравнения. Как видно из результатов исследования, наблюдается статистически значимое

снижение уровня СЖ по сравнению с показателями первого триместра во втором триместре на 29,7% ($p_3 < 0,001$), а в третьем триместре в 2,1 раза ($p_3 < 0,001$).

Таблица 2

Содержание некоторых цитокинов и АМП у беременных (повторная беременность)

($M \pm m$, минимум-максимум)

Показатели	Группы				
	Контроль (n = 15)	Беременность без анемии (n = 19)	Беременность с анемией (2-я группа – повторная беременность) (n = 39)		
			I триместр	II триместр	III триместр
Нб, г/л	122,7±1,8 (111,3-135,4)	113,9±1,6 (105-127) $p_1=0,002$	96,9±1,6 (72-116) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4=0,045$	91,8±1,6 (69-107) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3=0,037$	86,9±1,7 (63-103) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
СЖ, мкмоль/л	15,31±0,62 (12,1-20,3)	14,31±0,81 (10,6-24,6)	7,13±0,42 (2,3-11,7) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	7,00±0,38 (2,3-11,5) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	5,08±0,44 (1-9,4) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3=0,002$
ИЛ-6, пг/мл	1,85±0,42 (0,6-4,3)	3,15±0,41 (1,7-5,5) $p_1=0,027$	2,10±0,16 (1,3-3,2) $p_2=0,027$ $p_4=0,006$	2,54±0,49 (0,1-5,5)	3,29±0,67 (0,3-7,4)
ИЛ-8, пг/мл	1,05±0,34 (0,2-3,2)	1,68±0,35 (0,2-3,2)	2,41±0,15 (1,7-3,3) $p_1=0,005$	3,48±0,50 (1,3-6,4) $p_1=0,001$ $p_2=0,030$	6,48±0,64 (3,3-9,9) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Гепсидин, нг/мл	5,10±0,77 (3,4-10,2)	7,16±1,57 (2,2-16,6)	2,12±0,18 (0,99-2,84) $p_1 < 0,001$ $p_2=0,003$	2,26±0,27 (1,03-3,36) $p_1 < 0,001$ $p_2=0,002$	3,34±0,29 (1,74-4,6) $p_1=0,017$ $p_2=0,028$ $p_3=0,004$
Лактоферрин, нг/мл	0,83±0,14 (0,25-1,31)	2,59±0,48 (0,5-5,3) $p_1=0,007$	9,33±2,25 (0,9-22,5) $p_1=0,002$ $p_2=0,039$	10,07±1,64 (1,1-16,5) $p_1 < 0,001$ $p_2=0,005$	13,04±2,20 (3,0-24,2) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Ферропортин, нг/мл	0,25±0,02 (0,16-0,31)	0,26±0,03 (0,09-0,34)	0,65±0,12 (0,23-1,44) $p_1=0,001$ $p_2=0,001$	0,77±0,12 (0,3-1,59) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	0,97±0,12 (0,3-1,78) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 - статистическая значимость различий по сравнению с контролем;
 p_2 - статистическая значимость различий по сравнению с показателями беременных без анемии; p_3 -
статистическая значимость различий по сравнению с показателями первого триместра беременных с анемиями.

(повторная беременность); p_4 - статистическая значимость различий по сравнению с показателями первично беременных с анемией

При повторной беременности снижение СЖ отмечается с первых месяцев беременности (таблица 2). Как видно из представленных данных, СЖ было статистически значимо ниже данных группы сравнения: в первом и во втором триместре приблизительно в 2 раза ($p_2 < 0,001$), в третьем триместре - в 2,8 раза ($p_2 < 0,001$). В этой группе беременных уровень СЖ в третьем триместре на 28,7% ($p_3 = 0,002$) снижается по отношению к данным первого триместра.

Анализ провоспалительных цитокинов выявил, что у беременных без анемии содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 повышается по сравнению с контролем. Как видно из полученных нами результатов, у беременных с нормальным физиологическим течением наблюдается повышение ИЛ-6 на 70,3% ($p_1 = 0,027$) по отношению к контролю. В группе первично беременных с анемией во всех триместрах в содержании ИЛ-6 не наблюдалось достоверных различий с группой сравнения. Несмотря на это, наблюдалось значительное повышение концентрации ИЛ-6 в первом триместре на 47,5% ($p_1 = 0,020$), во втором триместре – на 71,8% ($p_1 = 0,009$), а в третьем триместре – на 84,6% ($p_1 = 0,005$) по сравнению с контролем. В группе повторно беременных наблюдалась тенденция снижения уровня ИЛ-6 на 33,3% (не значимо) в первом и на 19,3% (не значимо) во втором триместре, а в третьем триместре он не отличался от контрольных значений. Считается, что некоторые провоспалительные цитокины способствуют более интенсивному транспорту ИЛ-6 через плаценту, поэтому наблюдается снижение его уровня в сыворотке крови у матери [9]. В обеих группах в третьем триместре наблюдалась тенденция к повышению уровня ИЛ-6 по сравнению с показателями первого триместра. Это повышение в первой группе было статистически значимым и составило 25,1% ($p_3 = 0,004$), а во второй группе было статистически недостоверным и составило 56,7%. Повышение ИЛ-6 в третьем триместре связано с подготовкой организма к родам и усилением синтеза других провоспалительных цитокинов, которые индуцируют синтез и выход ИЛ-6 [10]. Повышение продукции ИЛ-6 вызывает у больных с дефицитом железа дисбаланс эритрона за счет стимуляции ранних пролиферирующих клеток эритропоэза и нарушения созревания поздних стадий гемоглобинсодержащих нормоцитов [11].

Содержание ИЛ-8 в 1-й группе пациенток в первом триместре достоверно не отличалось от такового в группе беременных без анемии. Однако отмечалось повышение ИЛ-8 на 72,4% ($p_2 = 0,008$) во втором триместре и в 2 раза ($p_2 = 0,001$) в третьем триместре по отношению к показателям группы сравнения. Наиболее значительные изменения в содержании ИЛ-8 наблюдались при повторной беременности. Согласно полученным

результатам, уровень ИЛ-8 во второй группе повышается на 43,8% ($p_2=0,117$) в первом триместре, в 2,1 раза ($p_2=0,030$) во втором, в 3,9 раза ($p_2<0,001$) в третьем по сравнению с показателями группы сравнения. По нашим результатам, содержание ИЛ-8 повышается по мере прогрессирования беременности. Так, уровень ИЛ-8 в третьем триместре достоверно увеличивается 2,7 раза ($p_3=0,001$) по отношению к данным первого триместра. Результаты сравнительного анализа выявили достоверное повышение уровня ИЛ-8 в 2,0 раза ($p_4<0,001$) в третьем триместре по сравнению с первой группой. ИЛ-8 относится к хемокинам, однако он является также мощным ингибитором миелопоэза – кроветворного процесса, который серьезно нарушен при анемии беременности. Повышение ИЛ-8 свидетельствует об иммунологическом компоненте в патогенезе развития анемии. Повышение уровня провоспалительных цитокинов негативно влияет на эритропоэтин-продуцирующие клетки, угнетает пострецепторные пути передачи сигнала в эритроидных клетках [11].

В результате исследования выявлено значительное снижение уровня гепсидина в сыворотке крови беременных с ЖДА. Уровень этого показателя у пациенток 1-й группы снижается в первом триместре в 3,5 раза ($p_2<0,001$), во втором триместре – в 2,7 раза ($p_2=0,006$), а в третьем триместре – в 2,4 раза ($p_2=0,010$) по отношению к данным группы сравнения. Во 2-й группе беременных содержание гепсидина было ниже по сравнению с данными, полученными в группе беременных без анемии, соответственно в первом триместре в 3,4 раза ($p_2=0,003$), во втором – в 3,2 раза ($p_2=0,002$), а третьем – в 2,1 раза ($p_2=0,028$). Наблюдалось повышение гепсидина в первой группе на 31,4% ($p_3=0,001$) во втором триместре, на 45,1% ($p_3=0,001$) – в третьем триместре, а во второй группе на 56,7% ($p_3=0,004$) в третьем триместре по отношению к данным первого триместра.

Реакция гепсидина на анемию может быть опосредована тканевой гипоксией, повышением уровня эритропоэтина или снижением содержания сывороточного и тканевого железа вследствие его потребления предшественниками эритроцитов. Синтез гепсидина подавляется эритропоэтином, что обеспечивает поступление достаточного количества железа в костный мозг и активный эритропоэз. Являясь белком острой фазы, гепсидин появляется в больших количествах при воспалении. Выяснилось, что уже на 5-й неделе внутриутробного развития в тканях плода происходит синтез гепсидина, т.е. контроль за поступлением железа существует с самых ранних этапов эмбриогенеза. В маточно-плацентарной единице гепсидин, вызывающий деградацию синцитиотрофобласта ферропортина, регулирует высвобождение железа в кровообращение плода [12]. При анемиях и гипоксии у беременных уменьшение синтеза гепсидина ведет к увеличению выхода железа из макрофагов и усилению его абсорбции в кишечнике. Гепсидин, связываясь с ферропортином, снижает его функциональную активность, в результате чего блокируется

поступление железа из разных клеток и тканей, включая энтероциты, макрофаги, плаценту и др. В энтероците воздействие гепсидина приводит к уменьшению транспорта железа через базолатеральную мембрану и снижению его всасывания. Кроме того, гепсидин блокирует высвобождение железа из макрофагов (главным образом селезеночных) и снижает способность красного костного мозга его усваивать. Недостаточное поступление железа в эритроидные клетки приводит к нарушению их созревания и снижению синтеза гема, поэтому чрезмерное количество гепсидина в организме может привести к развитию анемии. Пониженный уровень выработки гепсидина при анемиях беременности способствует улучшению абсорбции железа и сокращению его задержки в макрофагах [13].

Учитывая снижение содержания ИЛ-6 при анемиях беременных, можно предположить, что оно приводит к угнетению синтеза гепсидина гепатоцитами. Согласно полученным нами данным, у беременных с анемией в первом триместре наблюдается дефицит выработки ИЛ-6, что является одной из предпосылок несостоятельности или позднего развития эффекторных реакций иммунного ответа, а также выработки гепсидина [6; 7]. Наблюдаемая отрицательная корреляция между гепсидином и ИЛ-8 ($r=-0,508$, $p<0,005$) указывает на то, что понижение гепсидина сопровождается усилением синтеза ИЛ-8.

Проведенный анализ в сыворотке крови беременных с анемией выявил достоверное повышение содержания лактоферрина по мере развития беременности. В 1-й группе наблюдается увеличение уровня лактоферрина по сравнению с контролем (в первом триместре – в 13,9 раза ($p_1=0,001$), во втором триместре – в 15,8 раза ($p_1<0,001$), в третьем триместре – в 17,8 раза ($p_1<0,001$) и по отношению к группе сравнения (в первом триместре – в 4,4 раза ($p_2=0,018$), во втором триместре – в 5,1 раза ($p_2<0,001$), а в третьем триместре – в 5,7 раза ($p_2<0,001$)). Однако у беременных с повторной беременностью содержание лактоферрина было несколько ниже показателей первой группы, но эти различия не были значимыми. Уровень этого показателя по отношению к группе сравнения был повышен в первом триместре – в 3,6 раза ($p_2=0,039$), во втором триместре – в 3,9 раза ($p_2=0,005$), а третьем триместре – в 5,0 раза ($p_2<0,001$).

Лактоферрин, железосвязывающий гликопротеин, является важным компонентом поддержания гомеостаза железа, участвующим в процессах его транспорта. Он обладает также антимикробной, противовоспалительной, иммуномодуляторной, антиоксидантной активностью, ускоряет созревание Т-клеток и активирует полиядерные лимфоциты, что приводит к усилению клеточного иммунитета. Этот протеин связывает свободное железо, высвобождаемое из эритроцитов, и транспортирует в повышенных количествах его к мононуклеарам, которые удерживают и захватывают данный микроэлемент [14]. В норме ИЛ-8 повышает дозозависимый выход лактоферрина из вторичных гранул нейтрофильных

гранулоцитов [11, с. 159]. Установлено, что лактоферрин индуцирует синтез некоторых провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6 и ИЛ-8 [5]. В данной работе наблюдается положительная корреляция между лактоферрином, с одной стороны, и ИЛ-6 ($r=0,439$, $p<0,005$) и ИЛ-8 ($r=0,393$, $p<0,005$) – с другой.

В регуляцию гомеостаза железа гепсидином включено большое количество белков, многие из которых, вероятно, еще не идентифицированы. Одним из этих белков является ферропортин. Недавние исследования показывают, что гепсидин, связываясь с ферропортином и вызывая его лизосомальную деградацию, регулирует основные пути поступления железа [15]. В ходе наших исследований наблюдалось значительное повышение ферропортина в первой группе на 75,0% ($p_2=0,021$) в первом триместре, в 2,1 раза ($p_2=0,001$) во втором, в 2,8 раза ($p_2<0,001$) в третьем по сравнению с данными группы сравнения. Наиболее высокие результаты выявлены при повторной беременности (в 2,6 раза ($p_2=0,001$) в первом, в 3,0 раза ($p_2<0,001$) во втором, 3,8 раза ($p_2<0,001$) в третьем триместре). Выявлена отрицательная корреляция между гепсидином и ферропортином ($r=-0,540$, $p<0,005$). Понижение экспрессии гена гепсидина при анемиях предотвращает деградацию ферропортина и тем самым приводит к повышению его концентрации, а также усилению высасывания железа. Кроме этого, повышение ферропортина способствует усилению высвобождения железа из ферритинсодержащих клеток в кровотоке. Положительная корреляция между ферропортином и лактоферрином ($r=0,561$, $p<0,005$) доказывает их взаимосвязь в регуляции обмена железа.

Выводы. Таким образом, в результате исследования у беременных с анемиями выявлено усиление синтеза ИЛ-8, лактоферрина и понижение концентрации гепсидина. Понижение гепсидина сопровождается повышением уровня ферропортина. Корреляционный анализ уровня цитокинов и показателей АМП показал, что они оказывают значительное влияние на прогрессирование анемии при беременности. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли ИЛ-6, ИЛ-8 в патогенезе анемии беременных, о взаимосвязи этих цитокинов с уровнями гепсидина и лактоферрина, и могут быть полезными при разработке методов профилактики и коррекции анемий.

Список литературы

1. Кулаков В.И., Серов В.Н. Железодефицитная анемия и беременность // Здоровье женщины. 2015. № 9. С. 21-24.
2. Dawn Koenig M., Tussing-Humphreys L., Day J., Cadwell B., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*. 2014. No.6. P. 3062-3083.

3. Sobhani S.A., Etaati Z., Mirani S., Saberi P., Shiroodi M., Salmasian H., Naderi N. The association between iron status and some immunological factors in the pregnancy. *Iran. J. Reprod. Med.* 2011. Vol. 9 (3). P. 251-252.
4. Akdis M., Burgler S., Cramer R., Eiwegger T., Fujita H., Gomez E., Klunker S., Meyer N., O'Mahony L., Palomares O., Rhyner C., Ouaked N., Schaffartzik A., Van De Veen W., Zeller S., Zimmermann M., Akdis C.A. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. No. 3. P. 701-721.
5. Никифорович И.И., Иванян А.Н., Литвинов А.В. Уровень цитокинов у беременных с анемией // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2010. Ч. 10. № 4. С. 3-5.
6. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:29-35, 507. *ASH Education Book.* 2006. No. 1. P. 29-35.
7. Hedengran K.K., Nelson D., Andersen M.R., Stender S., Szecsi P.B. Hepcidin levels are low during pregnancy and increase around delivery in women without iron deficiency – a prospective cohort study. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med., Early Online.* 2016. Vol. 1(3), T. 29. P. 1506-1508.
8. F Moghaddam Tabrizi, S Barjasteh Maternal Hemoglobin Levels during Pregnancy and their Association with Birth Weight of Neonates. *Iran J Ped Hematol Oncol.* 2015. Vol. 5(4). P. 211-217. [Электронный ресурс]. URL: <http://ijpho.ssu.ac.ir/article-1-228-en.html> (дата обращения: 15.04.2019).
9. Zaretsky M.V., James M.A., Byrd W. et al. Transfer of inflammatory cytokines across the placenta. *Obstet. Gynec.* 2004. Vol. 103. P. 546-550.
10. Румянцева В.П., Баев О.Р., Верясов В.Н. Акушерство и гинекология // Роль лейкоцитов и цитокинов в развитии и регуляции родовой деятельности при своевременных родах. 2011. № 8. С. 11-16.
11. Сафуанова Г.Ш. Цитокины и их значение в патогенезе железодефицитной анемии, оптимизация диагностики и лечения: дис. ... докт. мед. наук. Уфа, 2004. 284 с.
12. Słomka A., Żekanowska E., Piotrowska K., Kwapisz J. Iron metabolism and maternal-fetal iron circulation. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2012. Vol. 66. P. 876-887.
13. Zhang X., Rovin B.H. Beyond anemia: hepcidin, monocytes and inflammation. *The Journal of Biological Chemistry.* 2013. No 394 (2). P. 231-238.
14. Крот И.Ф. Структура и функции лактоферрина и его возможное применение в акушерстве // *Проблемы здоровья и экологии.* 2005. № 1(3). С. 65-69.
15. Drakesmith H., Nemeth E., Ganz T. Ironing out Ferroportin. *Cell Metab.* 2015. Vol. 22. No 5. P. 777-787. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.09.006.