

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Шахвердиева И.Д., Гулиев М.Р., Нариманова Г.В., Керимова И.А.

ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С АНЕМИЕЙ

Азербайджанский медицинский университет, 1022, Баку, Азербайджан

Целью исследования явилось изучение цитокинового профиля в сыворотке крови при анемиях, наблюдаемых в различные сроки беременности. Была исследована венозная кровь 85 беременных пациенток с анемией. У 46 из них была первая беременность (1-ая группа), у 39 (2-ая группа) - повторная беременность. Группу сравнения составили 19 беременных без анемии. У всех обследуемых определяли уровень гемоглобина и сывороточного железа колориметрическим методом, а также содержание цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 методом иммуноферментного анализа. Результаты исследования показали значительное понижение гемоглобина и сывороточного железа в крови у беременных с анемиями. Выявлено также значительное повышение провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-2 и ИЛ-8 и значительное уменьшение ИЛ-10 по сравнению с данными беременных без анемии. Наиболее выраженные изменения в цитокиновом балансе наблюдались в третьем триместре и при повторной беременности, что вызвано прогрессированием анемии.

Ключевые слова: анемия беременных; метаболизм железа; цитокины.

Для цитирования: Шахвердиева И.Д., Гулиев М.Р., Нариманова Г.В., Керимова И.А. Изменение цитокинового профиля в крови беременных с анемией. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (4): 234-236.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-4-234-236>

Shahverdiyeva I.J., Guliyev M.R., Narimanova G.V., Kerimova I.A

CHANGES OF CYTOKINE PROFILE IN THE BLOOD OF PREGNANT WOMEN WITH ANEMIA

Department of Biochemistry of Azerbaijan Medical University, Baku

The aim of this study was to investigate the level of serum cytokines in different periods of pregnancy associated with anemia. 85 pregnant patients with anemia were examined. 46 of them were in their first pregnancy (1st group), and 39 (2nd group) patients were in their second or further pregnancy period. The comparison group consisted of 19 pregnant women without anemia. The level of hemoglobin and serum iron were determined by using colorimetric method, as well as the level of cytokines IL-2, IL-6, IL-8 and IL-10 were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay method. The results showed a significant decrease in hemoglobin and serum iron level in the blood of pregnant women with anemia, significant increase in proinflammatory cytokines, such as IL-2 and IL-8, and a significant decrease in IL-10 compared with pregnant women without anemia were also detected. The most pronounced changes in the cytokine profile were observed in the third trimester and during second or further pregnancy, which is caused by the progression of anemia.

Key words: anemia pregnancy; iron metabolism; cytokines.

For citation: Shahverdiyeva I.J., Guliyev M.R., Narimanova G.V., Kerimova I.A Changes of cytokine profile in the blood of pregnant women with anemia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (4): 234-236. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-4-234-236>

For correspondence: Shahverdiyeva Ilaha Jamshid, researcher of Scientific Research Laboratory at the Department of Biochemistry; e-mail: ilahashahverdiyeva@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 19.01.2019
Accepted 24.01.2019

Введение. Одним из частых осложнений у беременных является анемия, вызванная нарушениями обмена железа [7, 8]. Анемия при беременности может приводить к различным последствиям, среди которых особый интерес вызывают нарушения функционирования иммунной системы [2, 3, 5, 12].

Главным звеном иммунной системы являются цитокины и антимикробные пептиды, которые осуществляют взаимосвязь между различными клетками, в том числе иммунокомпетентными. При беременности продуцируются как про-, так и противовоспалительные цитокины,

баланс которых имеет существенное значение для нормального течения беременности. Важнейшим источником цитокинов и регулятором уровня Т-хелперов (Th-1 и Th-2) являются макрофаги. По данным литературы, при анемиях беременности усиливается экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 [3, 11]. В макрофагах понижается экспрессия транспортера железа ферропортина, в результате чего подавляется выход железа из макрофагов. В то же время, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-10 индуцируют экспрессию ферритина, а также стимулируют хранение и накопление железа в макрофагах. В целом эти сложные и до конца неизученные процессы ведут к снижению концентрации железа в циркулирующей крови и в дальнейшем к развитию анемии [5, 6, 10, 11, 13].

Для корреспонденции: Шахвердиева Илаха Джамшид кызы, ст. лаборант НИЛ при каф. биохимии; e-mail: ilahashahverdiyeva@gmail.com

Целью данного исследования является изучение цитокинового профиля в сыворотке крови при анемиях, наблюдаемых в различные сроки беременности.

Материал и методы. Была исследована венозная кровь 85 беременных пациенток с анемией. У 46 из них была первая беременность (1-я группа), у 39 (2-я группа) – повторная (интервал между беременностями 1,5–2 года). Группу сравнения составили 19 беременных без анемии.

Диагноз анемии устанавливался на основании рекомендаций ВОЗ при уровне гемоглобина <110 г/л. Центр контроля заболеваний (США) использует в качестве нижних границ концентрации Нб в I и III триместрах беременности – 110 г/л, во II триместре – 105 г/л. Часто очень трудно определить, обусловлено ли это анемией или гемодилуцией [1]. Средний возраст беременных в исследуемых группах составил 24,6±1,0 года у беременных без анемии, 21,8±0,5 (1-я группа), 26,3±0,6 года (2-я группа) – у беременных с анемией.

Содержание сывороточного железа крови определяли колориметрическим методом с помощью набора реактивов “Human” (Германия) на биохимическом анализаторе Stat Fax 1904+ (США). Концентрацию цитокинов определяли с помощью наборов реагентов «VECTOR BEST» (Российская Федерация) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 303+ (США). Полученные результаты обработаны статически; были определены средние значения показателей и их средние ошибки; статистическую значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Среднее значение Нб у беременных без анемии составило 113,9±1,6 г/л, у беременных с анемией (первая беременность) в первом триместре – 101,6±1,0 г/л, во втором триместре – 96,1±1,1 г/л, в третьем – 91,4±1,2 г/л (табл. 1).

Согласно полученным результатам, в сыворотке крови у беременных с анемией отмечалось значительное уменьшение содержания железа.

Так, содержание железа у пациенток 1-й группы в первом триместре уменьшалось на 26,3%, во втором триместре – на 48,2% и в третьем триместре – в 2,9 раза по сравнению с группой сравнения (табл. 1).

Наиболее значительное уменьшение железа наблюдалось у беременных с повторной беременностью. У них в первом и во втором триместре содержание железа уменьшалось в 2 раза, в третьем триместре – в 2,8 раза по отношению к результатам беременных без анемии (табл. 2).

Результаты исследования цитокинового профиля отражены в табл. 2. В 1-й группе пациенток содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8) в первом триместре достоверно не отличались от такового в группе беременных без анемии. Однако во втором триместре отмечалось статически достоверное повышение ИЛ-2 на 82,7%, ИЛ-8 на 72,4%. В третьем триместре также отмечена высокая концентрация этих цитокинов: их концентрация в 2 раза превысила показатели в группе сравнения.

В этой группе пациенток выявлено снижение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в первом триместре на 16,9%, во втором триместре на 24,5%. ИЛ-10 продуцируется Th-1 и Th-2, моноцитами, макрофагами и имеет широкий спектр действия с выраженным иммуносупрессивным эффектом. ИЛ-10 снижает активность Th-1 в большей степени, чем Th-2, так как этот цитокин ингибирует синтез ряда цитокинов, продуцируемых Th1, таких как IFN γ , ИЛ-2, ФНО- β , ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α [4, 13].

Как видно из полученных данных, выявлена тенденция к снижению содержания ИЛ-6 недостоверного характера в крови 1-ой группы беременных. Некотор-

Таблица 1

Содержание гемоглобина и сывороточного железа при анемиях в различные сроки беременности (M±m)

Показатели	Беременные без анемии n=19	Беременные с анемиями, триместр					
		Первая беременность, n=46			Повторная беременность, n=39		
		I	II	III	I	II	III
Гемоглобин, г/л	113,9±1,6 (105-127)	101,6±1,0* (86-124)	96,1±1,1* (72-109)	91,4±1,2* (67-110)	96,9±1,6* (72-116)	91,8±1,6* (69-107)	86,9±1,7* (63-103)
СЖ, мкмоль/л	14,31±0,81 (10,6-24,6)	10,55±0,52* (5,1-27)	7,42±0,31* (3,7-10,9)	5,00±0,25* (2,1-7,8)	7,13±0,42* (2,3-11,7)	7,00±0,38* (2,3-11,5)	5,08±0,44* (1-9,4)

Примечание. * - $p < 0,001$ – по сравнению с показателями беременных без анемии.

Таблица 2

Содержание некоторых цитокинов при анемиях (первая беременность) (M±m)

Показатели	Группы			
	Беременные без анемии, n=19	Беременные с анемиями (первая беременность), триместр, n=46		
		I	II	III
ИЛ-2, пг/мл	6,3±0,7 (3,2-10,2)	7,9±1,4* (4,2-24,8)	11,5±1,5** (2-18,3)	12,8±1,8** (3,4-23,6)
ИЛ-6, пг/мл	3,15±0,41 (1,7-5,5)	2,73±0,16* (2,14-4,53)	3,18±0,15** (2,1-3,8)	3,41±0,16*** (2,4-4,1)
ИЛ-8, пг/мл	1,68±0,35 (0,2-3,2)	2,06±0,11** (1,44-2,89)	2,89±0,14*** (2,1-3,6)	3,32±0,18*** (2,2-4,4)
ИЛ-10, пг/мл	6,24±0,52 (4,1-9,2)	5,19±0,15*** (4,37-6,19)	4,71±0,52* (1,7-7,8)	3,27±0,25 (1,9-4,8)

Примечание. ***- $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$ - по сравнению с показателями беременных без анемии.

Содержание некоторых цитокинов при анемиях (повторная беременность) (M±m)

Показатели	Группы			
	Беременные без анемии, n=19	Беременные с анемиями (повторная беременность), триместр, n=39		
		I	II	III
ИЛ-2, пг/мл	6,3±0,7 (3,2-10,2)	10,5±1,6** (1,9-17,9)	16,7±1,6*** (7,1-22,9)	22,1±3,9** (3,3-37,8)
ИЛ-6, пг/мл	3,15±0,41 (1,7-5,5)	2,10±0,16* (1,3-3,2)	2,54±0,49 (0,1-5,5)	3,29±0,67 (0,3-7,4)
ИЛ-8, пг/мл	1,68±0,35 (0,2-3,2)	2,41±0,15* (1,7-3,3)	3,48±0,50* (1,3-6,4)	6,48±0,64*** (3,3-9,9)
ИЛ-10, пг/мл	6,24±0,52 (4,1-9,2)	5,01±0,22* (3,6-6,4)	3,92±0,65* (0,9-7,9)	2,87±0,60*** (0,4-5,9)

Примечание. *** – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; * – $p < 0,05$ – по сравнению с показателями беременных без анемии.

рые провоспалительные цитокины, такие, как ИЛ-1 и ФНО- α , не способны преодолеть плацентарный барьер, но считается, что они способствуют более интенсивному транспорту ИЛ-6 через плаценту, поэтому наблюдается снижение его уровня в сыворотке крови у матери [6, 9].

Наиболее значительные изменения в цитокиновом балансе наблюдались при повторной беременности. Так, в первом триместре уровни ИЛ-2 и ИЛ-8 соответственно на 67,2% и 43,8%, во втором в 2,6 и в 2,1 раза, в третьем триместре в 3,5 и в 3,9 раза статистически достоверно превышали показатели группы беременных пациенток без анемии (табл. 3).

ИЛ-2 играет исключительно важную роль в дифференцировке и пролиферации Т-лимфоцитов, а ИЛ-8 относится к хемокинам и является мощным хемотаксическим и активирующим фактором для нейтрофилов. Повышение уровня этих цитокинов свидетельствует об участии иммунологического компонента в патогенезе анемии [9].

Необходимо отметить, что во 2-й группе беременных, несмотря на значительное снижение уровня ИЛ-6 – на 33,3% в первом триместре, во втором и в третьем триместрах наблюдалась тенденция к ее повышению. При этом уровень этого цитокина в третьем триместре почти достигал значений беременных без анемии. Скорее всего, это связано подготовкой организма к родам и усилением синтеза других провоспалительных цитокинов, которые индуцируют синтез и выход ИЛ-6 [4, 9].

При повторной беременности также наблюдалось снижение концентрации ИЛ-10 по отношению к группе сравнения: в первом триместре на 19,8%, во втором триместре на 37,3%, а в третьем триместре на 54,1%.

Избыточная продукция провоспалительных и снижение уровня противовоспалительных цитокинов при анемии беременности указывает на прогрессирование системного воспаления и снижение механизмов защиты. Повышение уровня провоспалительных цитокинов негативно влияет на эритропоэтин продуцирующие клетки, угнетает пострецепторные пути передачи сигнала в эритроидных клетках [12].

Таким образом, при изучении цитокинового профиля у беременных с анемией выявлено достоверное снижение уровня ИЛ-10 и повышение провоспалительных цитокинов, таких, как ИЛ-2 и ИЛ-8 по сравнению с показателями беременных без анемии. При этом наиболее значительные изменения выявлены при повторной беременности. Полученные результаты указывают на то, что повторная беременность у женщин с анемией имеет более тяжёлое клиническое течение и предусматривает назначение корректирующей терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 6–13 см. REFERENCES)

1. Зюбина Л. Ю. Патогенез, клиника, диагностика и лечение висцеральных поражений при железодефицитных состояниях: Автореф. дис... д-ра мед. наук. Новосибирск; 2000.
2. Лехмус Т. Ю. Комплексная оценка иммунного статуса и HLA антигенного состава клеток крови при эритроидных депрессиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа; 1998.
3. Макасария А. Д., Бицадзе В. О., Акиншина С. В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М.: МИА; 2006.
4. Никифорович И. И., Иванян А. Н., Литвинов А. В. Уровень цитокинов у беременных с анемией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010; 10(4): 3-5.
5. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Иммунология беременности. М.: Изд-во РАМН; 2003.

REFERENCES

1. Zyubina L. Yu. Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of visceral lesions in iron-deficient conditions: Diss. Novosibirsk; 2000. (in Russian)
2. Lechmus T. Yu. Comprehensive assessment of the immune status and HLA antigenic composition of blood cells in erythroid depressions: Diss. Ufa; 1998. (in Russian)
3. Makatsariya A. D., Bitsadze B. O., Akinshina S. V. Syndrome of systemic inflammatory response in obstetrics. Moscow: MIA; 2006. (in Russian)
4. Nikiforovich I. I., Ivanyan A. N., Litvinov A. V. Cytokine levels in pregnant women with anemia. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2010; 10 (4): 3-5. (in Russian)
5. Sukhikh G. T., Vanko L. V. Pregnancy immunology [Immunologiya beremennosti]. Moscow: Izdatelstvo RAMN; 2003. (in Russian)
6. Bergman M, Bessler H, Salman H, Siomin D, Straussberg R, Djaldetti M. In vitro cytokine production in patients with iron deficiency anemia. *Clin. Immunol.* 2004; 113: 340-4.
7. Dama M., Van Lieshout R. J., Mattina G., Steiner M. Iron Deficiency and Risk of Maternal Depression in Pregnancy: An Observational Study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018, 40(6): 698–703.
8. Froessler B., Gajic T., Dekker G., Hodyl N. A. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2018; 298(1): 75–82.
9. Sipahi T., Akar N., Egin Y., Cin S. Serum interleukin-2 and interleukin-6 levels in iron deficiency anemia. *Pediatrics, Hematology, Oncology*. 1998; 15: 69-73.
10. Sobhani S. A., Mirani S., Etaati Z., Naderi N. The association between iron status and some immunological factors in the pregnancy. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2015; 9(3): 251-2.
11. Speer E. M., Gentile D. A., Zeevi A. et al. Role of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes in spontaneous preterm delivery. *Human Immunology*, 2006; 67 (11): 915-23.
12. Urado R. L. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 25: 888 – 95.
13. Ying C Cheong, William L Ledger. Cytokines in health and disease. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2003; 5: 155-9.

Поступила 19.01.19

Принята к печати 24.01.19