

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

© Ю.К. Джаббарова¹, Ш.Т. Исмоилова², Д.А. Мусаходжаева³

¹ Республиканский перинатальный центр Минздрава Узбекистана, Ташкент, Узбекистан;

² Ферганское городское медицинское объединение, Фергана, Узбекистан;

³ Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

Для цитирования: Джаббарова Ю.К., Исмоилова Ш.Т., Мусаходжаева Д.А. Значение цитокинов в патогенезе преэклампсии у беременных с железодефицитной анемией // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 5. – С. 37–44. <https://doi.org/10.17816/JOWD68537-44>

Поступила: 05.08.2019

Одобрена: 13.09.2019

Принята: 07.10.2019

■ **Актуальность.** Частота развития гипертензивных состояний при железодефицитной анемии достигает 32–45 %. Вопросы патогенеза сочетанного осложнения беременности анемией и преэклампсией, включая иммунологические аспекты, изучены мало.

Цель — уточнить роль нарушений общего и локального цитокинового статуса у беременных с анемией в генезе преэклампсии и обосновать необходимость включения иммуносупрессоров для профилактики и лечения преэклампсии.

Материал и методы исследования. Цитокиновый статус (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) и уровень лактоферрина в сыроворотке периферической крови и в экстрактах децидуальной ткани плаценты исследовали методом иммуноферментного анализа у 96 беременных с железодефицитной анемией и преэклампсией в III триместре гестации. Беременные были разделены на четыре группы: 24 — с анемией легкой степени, 18 — с анемией средней степени, 26 — с преэклампсией на фоне анемии легкой степени и 28 беременных с преэклампсией на фоне анемии средней степени.

Результаты исследования. Установлено, что преэклампсия на фоне железодефицитной анемии сопровождается достоверным повышением уровня провоспалительных цитокинов и белка острой фазы воспаления — лактоферрина на системном и, в большей степени, локальном уровнях в децидуальной оболочке плаценты при развитии преэклампсии на фоне анемии средней степени тяжести. Полученные данные подтверждают участие иммунной системы в патогенезе преэклампсии, одним из пусковых механизмов которой является иммунный дисбаланс при железодефицитной анемии. Приведено патогенетическое обоснование применения иммуносупрессивной терапии при сочетанной патологии.

Выводы. Использование плацентарного гормона прогестерона в качестве иммуносупрессора представляет собой актуальное направление в акушерской практике с целью обоснования новых стратегий иммунотерапии для профилактики и лечения преэклампсии.

■ **Ключевые слова:** преэклампсия; железодефицитная анемия; цитокины; иммунокоррекция.

IMPORTANCE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA IN PREGNANT WOMEN WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

© Yu.K. Dzhabbarova¹, Sh.T. Ismoilova², D.A. Musakhodzhayeva³

¹ The Republican Perinatal Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan;

² Ferghana City Medical Association, Ferghana, Uzbekistan;

³ The Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

For citation: Dzhabbarova YuK, Ismoilova ShT, Musakhodzhayeva DA. Importance of cytokines in the pathogenesis of preeclampsia in pregnant women with iron deficiency anemia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(5):37-44. <https://doi.org/10.17816/JOWD68537-44>

Received: August 5, 2019

Revised: September 13, 2019

Accepted: October 7, 2019

■ **Hypothesis/aims of study.** The frequency of hypertension in iron deficiency anemia (IDA) reaches 32–45%. The pathogenesis of pregnancy complicated with anemia and preeclampsia, including immunological aspects, has been little studied. The aim of this study was to clarify the role of general and local cytokine status violations in pregnant women with anemia

in the genesis of preeclampsia and to justify the need for inclusion of immunosuppressive agents for the prevention and treatment of preeclampsia.

Study design, materials and methods. The cytokine status (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) and the level of lactoferrin in peripheral blood serum and in extracts of the placental decidual tissue were examined by ELISA in 96 pregnant women with IDA and preeclampsia in the third trimester of gestation. Pregnant women were divided into four groups: 24 with mild anemia, 18 with moderate anemia, 26 with preeclampsia and mild anemia, and 28 with preeclampsia and moderate anemia.

Results. It has been shown that preeclampsia, along with IDA, is accompanied by a significant increase in the level of pro-inflammatory cytokines and the acute phase protein lactoferrin at the systemic and, to a greater extent, local level, that is in the decidual membrane of the placenta, in the development of preeclampsia against the background of moderate anemia. The data obtained confirm the involvement of the immune system in the pathogenesis of preeclampsia, one of the triggers of which is the immune imbalance in IDA. A pathogenetic rationale for the use of immunosuppressive therapy for combined pathology is given.

Conclusion. The use of placental hormone progesterone as an immunosuppressive drug in terms of substantiating new immunotherapy strategies for the prevention and treatment of preeclampsia is a topical trend in obstetric practice.

■ **Keywords:** preeclampsia; iron deficiency anemia; cytokines; immunocorrection.

Введение

В практическом акушерстве проблема железодефицитных анемий (ЖДА) у беременных и родильниц весьма актуальна. Во всем мире частота анемии у беременных колеблется от 25 до 50 %, в развивающихся странах — от 35 до 75 %, в развитых странах составляет 18–20 % [1]. Средний показатель частоты развития анемии по Российской Федерации достигает 32 % [2]. У жительниц центральноазиатских республик беременность в большинстве случаев протекает на фоне ЖДА. Так, распространенность ЖДА в Узбекистане среди беременных и женщин репродуктивного возраста достигает 60–90 %, а среди умерших матерей — 97–98 % [3]. Общеизвестно, что анемия отягощает течение беременности и родов, что обусловлено дефицитом железа и хронической гипоксией, отрицательно влияющих на организм матери, способствует развитию преэклампсии, невынашиванию, слабости родовой деятельности, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, кровотечений в послеродовом периоде, послеродовых септических заболеваний, перинатальных осложнений [4–6].

На основании анализа данных литературы В.Е. Радзинский и др. [6] заключают, что течение гестации нарушается в силу того, что при выраженной анемии спиральные артерии не трансформируются, их гладкомышечный слой сохраняется, а не исчезает, как это происходит при нормальной беременности. В результате гипоксия плода усугубляется, развивается фетоплацентарная недостаточность, поскольку нерасширившиеся спиральные артерии неспособны обеспечить растущие потребности в кровоснабжении. Именно эти патологиче-

ские процессы лежат в основе взаимосвязи между анемией и невынашиванием, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Указанные изменения, кроме того, способны повышать риск развития преэклампсии, кровотечений в родах, слабости родовой деятельности, послеродовых септических осложнений [7–10]. Анемия обуславливает циркуляторную и тканевую гипоксию, характеризуется дефицитом белка, железа и других эссенциальных микроэлементов. Эти факторы служат патогенетической основой для развития преэклампсии. Частота развития гипертензивных состояний при ЖДА достигает 32–45 % [11]. При сочетании преэклампсии и анемии возникает реальная угроза жизни матери и новорожденного. Среди умерших женщин от преэклампсии ЖДА наблюдалась у 85,3 %. Частота преэклампсии возрастает по мере снижения уровня гемоглобина (Hb). Так, она составила 11,1 % при Hb < 70 г/л, 14,5 % — при Hb < 60 г/л и 30,0 % — при Hb < 50 г/л [12].

Преэклампсия остается одной из актуальных проблем современного акушерства, что связано со значительным ростом частоты этой патологии и нередким неблагоприятным исходом как для матери, так и плода. Она служит основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности [13, 14]. Преэклампсия развивается у 6–12 % здоровых беременных и 20–40 % беременных с экстрагенитальной патологией [15].

Существует множество теорий развития этих нарушений. Большинство исследователей пришли к выводу, что не существует единого механизма развития преэклампсии, а наблюдается сочетанное воздействие этиологических факторов: нейрогенных, гормональных, имму-

нологических, генетических, плацентарных. До настоящего времени, несмотря на многочисленные исследования, патогенез преэклампсии до конца не изучен [16, 17]. Преэклампсию, которая является главной акушерской патологией, в настоящее время рассматривают как иммунологический феномен [18]. Развитие преэклампсии представляет собой реакцию, схожую с отторжением аллотрансплантата и выработкой различных антител, в том числе и антифосфолипидных [19]. Считают, что иммунные процессы не только способствуют развитию преэклампсии, но и обуславливают ее тяжесть [17, 18, 20].

Следует отметить, что вопросы патогенеза сочетанного осложнения беременности анемией и преэклампсией, включая иммунологические аспекты, изучены мало. Проведен ряд исследований, которые показали, что дефицит железа и тканевая гипоксия при хронической постгеморрагической ЖДА приводят к нарушению всех звеньев иммунной системы: продукции ключевых цитокинов — интерлейкинов IL-1, IL-6, IL-8; фактора некроза опухоли (TNF α); интерферонов альфа и гамма (INF- α , INF- γ), их регулирующего влияния на гемопоэз и различные системы организма с формированием вторичной иммунной недостаточности. Установлена неизвестная ранее специфическая направленность изменений изучаемых цитокинов и обоснована концепция их патогенетической роли в формировании неэффективного эритропоэза при ЖДА [21, 22].

Цель исследования заключалась в уточнении роли нарушений общего и локального цитокинового статуса у беременных с анемией в генезе преэклампсии.

Материал и методы исследования

Для уточнения роли иммунологических нарушений при ЖДА в генезе преэклампсии проведены иммунологические исследования у 96 женщин в III триместре гестации. Беременные были разделены на четыре группы: 24 — с анемией легкой степени (уровень Hb от 110 до 90 г/л), 18 — с анемией средней степени (уровень Hb от 89 до 70 г/л), 26 — с преэклампсией на фоне анемии легкой степени и 28 беременных с преэклампсией на фоне анемии средней степени. Цитокиновый статус IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α и лактоферрина в сыворотке периферической крови и в экстрактах децидуальной ткани (ДТ) плаценты определяли методом иммуноферментного анализа. Кусочки ДТ плаценты (до 3 см²) отмывали, подсушивали, взвешивали, затем гомогенизировали, добавляли изотонический раствор натрия хлорида до изначального веса, гомогенат, замораживали (–20 °С) в течение суток, размораживали и ультрацентрифугировали. С помощью полученной надосадочной жидкости определяли концентрацию цитокинов. Применяли реактивы ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия). Результаты, полученные у беременных с анемией легкой степени, использовали в качестве контрольных. Статистическая обработка данных включала вычисление среднего арифметического и ошибки среднего арифметического. Достоверность различий рассчитывали по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты

Результаты исследования содержания цитокинов в сыворотке крови обследованных беременных представлены в табл. 1, а в децидуальной ткани — в табл. 2.

Таблица 1 / Table 1

Цитокиновый статус и уровень лактоферрина в сыворотке крови беременных с анемией и преэклампсией (M \pm m)
Cytokine status and serum lactoferrin level in pregnant women with anemia and preeclampsia (M \pm m)

Показатели	Контрольная группа (n = 24)	Анемия средней степени (n = 18)	Анемия легкой степени и легкая преэклампсия (n = 26)	Анемия средней степени и легкая преэклампсия (n = 28)
IL-1 β , пг/мл	211,3 \pm 12,8	256,1 \pm 15,9*	317,3 \pm 14,2* [^]	397,9 \pm 17,9* ^{^a}
IL-6, пг/мл	87,9 \pm 8,1	113,3 \pm 7,4*	162,2 \pm 8,5 [^]	219,3 \pm 9,9* ^{^a}
TNF α , пг/мл	59,9 \pm 3,7	82,6 \pm 5,9*	86,7 \pm 5,6	113,2 \pm 6,5* ^{^a}
IL-8, пг/мл	36,1 \pm 3,3	70,1 \pm 5,8*	94,7 \pm 5,7 [^]	120,8 \pm 9,2* ^{^a}
Лактоферрин, нг/мл	1028,8 \pm 80,1	1354,1 \pm 86,6*	1565,5 \pm 80,3	1750,9 \pm 71,58* ^{^a}

Примечание: * значения достоверны по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$); [^] разница достоверна по отношению к данным анемии средней степени ($p < 0,05$), ^a разница достоверна по отношению к данным анемии легкой степени и легкой преэклампсии ($p < 0,05$). IL — интерлейкин, TNF — фактор некроза опухоли.

Таблица 2 / Table 2

Цитокиновый статус и уровень лактоферрина в децидуальной ткани женщин с анемией и преэклампсией ($M \pm m$)
Cytokine status and lactoferrin level in the decidual tissue of women with anemia and preeclampsia ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n = 24)	Анемия средней степени (n = 18)	Анемия легкой степени и легкая преэклампсия (n = 26)	Анемия средней степени и легкая преэклампсия (n = 28)
IL-1 β , пг/мл	255,8 \pm 15,4	317,1 \pm 21,7*	388,2 \pm 12,9* [^]	468,7 \pm 26,3* ^{^a}
IL-6, пг/мл	212,5 \pm 14,4	263,2 \pm 19,3*	323,9 \pm 14,8* [^]	437,4 \pm 25,4* ^{^a}
TNF α , пг/мл	88,7 \pm 6,2	114,2 \pm 7,2*	121,4 \pm 7,4*	130,4 \pm 7,6*
IL-8, пг/мл	48,5 \pm 4,3	84,5 \pm 4,7*	129,5 \pm 8,1* [^]	175,8 \pm 12,8* ^{^a}
Лактоферрин, нг/мл	724,9 \pm 50,3	988,3 \pm 37,6*	1279,7 \pm 51,0* [^]	1371,9 \pm 50,9* [^]

Примечание: * значения достоверны по сравнению со значениями в контрольной группе ($p < 0,05$); [^] разница достоверна по отношению к данным анемии средней степени ($p < 0,05$); ^a разница достоверна по отношению к данным анемии легкой степени и легкой преэклампсии ($p < 0,05$). IL — интерлейкин, TNF — фактор некроза опухоли.

У женщин контрольной группы уровень цитокина IL-1 β в ДТ в 1,2 раза был выше, чем в сыворотке крови ($p < 0,05$), уровень TNF α — в 1,5 раза выше ($p < 0,05$), IL-6 — в 2,4 раза выше системного значения ($p < 0,001$). Уровень IL-8 в крови был несколько ниже значений в ДТ ($p > 0,05$), а уровень лактоферрина в 1,4 раза достоверно ниже ($p < 0,01$). Таким образом, уровень провоспалительных цитокинов в III триместре беременности в сыворотке периферической крови достоверно отличается от синтеза цитокинов в ДТ плаценты. Содержание цитокинов в экстрактах ДТ позволяет оценить возможности проявления их иммунорегуляторных свойств на локальном уровне в плаценте. Это связано с тем, что ДТ играет важную регуляторную роль, является местом иммиграции, развития и функционирования уникальных субпопуляций лимфоцитов — естественных киллерных клеток (НК-клеток). Повышенный локальный уровень цитокинов, продуцируемых большими гранулярными лимфоцитами, служит ростовым фактором для трофобласта.

С увеличением тяжести анемии возрастает продукция изучаемых системных цитокинов и лактоферрина (см. табл. 1). Так, в группе беременных со средней степенью анемии уровень IL-1 β повысился в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными значениями, а IL-6 — в 1,3 раза ($p < 0,05$). Концентрация TNF α и IL-8 превышала аналогичный показатель контрольной группы в 1,4 и 1,9 раза соответственно ($p < 0,05$). Уровень лактоферрина был в 1,3 раза достоверно выше контрольного показателя ($p < 0,05$).

С увеличением тяжести анемии локальный цитокиновый иммунный ответ (см. табл. 2) характеризуется усилением синтеза провоспалительных

цитокинов: происходит постепенное достоверное увеличение концентрации TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-8 в 1,2–1,7 раза, секреция лактоферрина увеличивается в 1,36 раза ($p < 0,05$). Это может привести к развитию некроза в месте внедрения трофобласта в децидуальную оболочку.

У беременных с анемией и преэклампсией запускается весь каскад провоспалительных цитокинов, высокая концентрация которых выступает неблагоприятным фактором, отражающим активность и тяжесть патологического процесса (см. табл. 1). Так, у женщин с преэклампсией и анемией легкой степени уровень IL-1 β был выше контрольных значений в 1,5 раза ($p < 0,01$). Причем в максимальной степени (в 1,9 раза) эти изменения отмечены у женщин с преэклампсией на фоне анемии средней степени тяжести ($p < 0,001$). Полученные результаты согласуются с данными Y.C. Casart et al. [16], B. LaMarca et al. [20], которые у беременных с преэклампсией также наблюдали увеличение провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β в сыворотке крови.

С увеличением тяжести анемии у беременных с преэклампсией происходит достоверное увеличение содержания IL-6 в сыворотке крови и в ДТ плаценты по отношению к контрольным значениям в 1,8–2,5 раза ($p < 0,05$) и в 1,5–2,1 ($p < 0,05$) раза соответственно, что косвенно свидетельствует о выраженном локальном воспалительном процессе, обусловленном тяжестью патологии. Было установлено, что в основной группе беременных отмечается также достоверное усиление продукции сывороточного IL-8 в 2,6–3,4 раза, а также децидуальными клетками в 2,7–3,6 раза. Данные о повышении уровней IL-1 β и IL-8 отражают активность воспалительного процесса.

Анализ иммунологического дисбаланса показал наличие прямой корреляции с тяжестью патологического процесса, что указывает на существенную роль провоспалительных цитокинов в патогенезе преэклампсии.

У беременных с преэклампсией и анемией легкой степени сывороточный уровень TNF α повышается в 1,45 раза, а при преэклампсии на фоне анемии средней степени тяжести — в 1,88 раза по сравнению с данными контрольной группы и двух других групп ($p < 0,05$). В образцах плаценты при преэклампсии уровень TNF α в 1,4 и 1,5 раза превышал уровень, зарегистрированный в контрольной группе ($p < 0,01$). Можно предположить, что повышенный уровень TNF α может вносить вклад в патогенез преэклампсии.

При преэклампсии с нарастанием анемии наблюдалась повышенная концентрация лактоферрина: сывороточная концентрация была в 1,5 раза выше, чем у женщин без преэклампсии, и в 1,7 раза выше у беременных с преэклампсией на фоне анемии средней степени тяжести, в децидуальной оболочке плаценты локальный уровень его достоверно превышал нормативные показатели в 1,8 и 1,9 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, как показали наши исследования, преэклампсия на фоне ЖДА ассоциирована с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и белка острой фазы воспаления — лактоферрина на системном и локальном уровнях. Причем эти изменения наиболее выражены в децидуальной оболочке плаценты при развитии преэклампсии на фоне анемии средней степени тяжести.

Положительная корреляционная связь между повышением уровня TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и клиническим состоянием обследованных беременных свидетельствует о значительных нарушениях, при которых цитокины проникают в системную циркуляцию, что вносит вклад в патогенез преэклампсии, развившейся на фоне хронической анемии. Изменения цитокинового статуса (TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-8) как системно, так и локально еще раз подтверждают участие иммунной системы в патогенезе преэклампсии, одним из пусковых механизмов которой является иммунный дисбаланс при железодефицитной анемии.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют утверждать, что чрезмерная стимуляция системного и локального гуморального иммунного ответа представляет один

из фундаментальных механизмов, лежащих в основе развития преэклампсии на фоне железодефицитной анемии.

Обсуждение

Плацента продуцирует большое количество гормонов и выполняет функцию иммунологического барьера, синтезируя иммуносупрессивные факторы, что создает иммунологически привилегированные условия для развития плода. Провоспалительные цитокины активируются при дефиците прогестерона. Под влиянием провоспалительных цитокинов формируется первичная плацентарная недостаточность. Дисфункция плаценты, в частности повышенный апоптоз, имеет определенное значение в патогенезе формирования преэклампсии [23–25], при этом Fas-опосредованный апоптоз может вносить вклад в создание условий для аномальной плацентации, обуславливающей преэклампсию [26]. Преэклампсия связана с системным воспалением и повреждением инвазии трофобласта в децидуальную оболочку матки. Инфильтрация макрофагов участвует в повреждении инвазии трофобласта, что ведет к развитию преэклампсии. Считаем, что преэклампсия могла бы быть связана с увеличением децидуальной дендритной клеточной инфильтрации, и что IL-1 β повышает производство дендритного клеточно-опосредованного хемокинеза. Предполагают, что дендритные клетки могут играть решающую роль в патогенезе преэклампсии [17, 27].

На основании проведенных исследований и данных литературы мы пришли к заключению, что с иммунологических позиций патогенеза преэклампсии необходимо пересмотреть некоторые вопросы терапии. Одним из направлений в лечении преэклампсии должна быть терапия, направленная на снижение неадекватного иммунного ответа материнского организма на отцовские антигены зародыша. В этом плане интерес представляют данные о том, что у беременных, получавших Дюфастон (дидрогестерон) с первых недель беременности, значительно реже наблюдался гестоз (преэклампсия) [28], что свидетельствует о роли иммунного ответа материнского организма в развитии осложнений процессов гестации. Патогенетически обосновано использование плацентарного гормона — прогестерона. Дефицит прогестерона влияет на развитие преэклампсии следующим образом. Из литературных источников известно, что децидуальные NK-клетки необходимы

для развития и сосудистых изменений в фетоплацентарной системе и принимают участие в развитии преэклампсии [27, 29]. Так, установлено, что прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, воздействуя на нулевые NK-клетки, направляет иммунный ответ матери на эмбрион в сторону менее активных NK-клеток, несущих маркеры CD56⁺, CD16⁺. При наличии этих клеток иммунный ответ матери будет реализован через Т-хелперы II типа, которые продуцируют регуляторные цитокины (IL-3, IL-4, IL-10, IL-13).

При недостатке прогестерон-индуцированного блокирующего фактора иммунный ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону лимфокин-активированных киллеров, несущих маркеры CD56⁺, CD16⁺, и иммунный ответ матери сдвигается в сторону более активного ответа через Т-хелперы I типа с продукцией провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6). Нарушение баланса Th1/Th2 на фоне высокой функциональной (пролиферативной) реактивности циркулирующих Т-лимфоцитов и количественного дефицита естественных регуляторных CD4⁺, CD25⁺ Т-клеток с супрессорной активностью может указывать на высокий риск развития тяжелой преэклампсии [30].

Выводы

Таким образом, полученные нами данные о дисбалансе цитокинового статуса на системном уровне позволяют заключить, что на фоне перестройки эндокринной системы и железодефицитной анемии возникает неполноценный иммунный ответ матери на антигены плодного яйца, составляющий одну из основных причин развития преэклампсии. Высокую активацию провоспалительных цитокинов в месте прикрепления плаценты можно рассматривать как угрозу отторжения аллотрансплантата, клинически проявляющуюся преждевременной отслойкой плаценты/преждевременными родами — наиболее частыми осложнениями преэклампсии.

С этих позиций проведенное нами исследование цитокинового статуса при беременности может представлять большой интерес для обоснования новых стратегий иммунотерапии при беременности, осложненной преэклампсией.

Дополнительная информация

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, связанного с публикацией данной статьи.

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки.

Информация о вкладе каждого автора:

Ю.К. Джаббарова — концепция и дизайн исследования; Ш.Т. Исмоилова — сбор и обработка материала; Д.А. Мусаходжаева, Ю.К. Джаббарова — анализ полученных данных, написание текста; Ю.К. Джаббарова — редактирование.

Литература

1. Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В. Железодефицитная анемия: профилактика и лечение при беременности // *Лечебное дело*. – 2016. – № 3. – С. 4–13. [Dobrokhotova YuE, Bakhareva IV. Iron deficiency anemia: prevention and treatment in pregnancy. *Lechebnoe delo*. 2016;(3):4-13. (In Russ.)]
2. Бахарева И.В. Профилактика и лечение анемии беременных: результаты использования витаминно-минеральных комплексов (по данным Российской многоцентровой неинтервенционной программы «ПРОГНОСТИК») // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2017. – Т. 17. – № 3. – С. 66–73. [Bakhareva IV. Prevention and treatment of anemia during pregnancy: results of using vitamin-mineral complexes (according to the data of the Russian multicenter non-intervention program "PROGNOSTIC"). *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2017;17(3):66-73. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717366-73>.
3. Асадов Д.А., Сабиров Д.М., Нажмитдинов А.М., Тагиров И.И. Клиническое руководство по скринингу, профилактике и лечению железодефицитной анемии // *Новости дерматологии и репродуктивного здоровья*. – 2004. – № 3. – С. 5–12. [Asadov DA, Sabirov DM, Nazhmitdinov AM, Tagirov II. Klinicheskoe rukovodstvo po skriningu, profilaktike i lecheniyu zhelezodeficitnoi anemii. *Novosti dermatologii i reproduktivnogo zdorovya*. 2004;(3):5-12. (In Russ.)]
4. Виноградова М.А. Железодефицитная анемия во время беременности: особенности терапии // *Медицинский совет*. – 2017. – № 20. – С. 194–197. [Vinogradova MA. Iron-deficiency anemia in pregnancy: peculiarities of therapy. *Medicinskii sovet*. 2017;(20):194-197. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-194-197>.
5. Джаббарова Ю.К., Джуманиязов К.А. Борьба с железодефицитной анемией как профилактика акушерских кровотечений // *Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья*. – 2009. – № 2. – С. 15–16. [Dzhabbarova YuK, Dzhumaniyazov KA. Borba s zhelezodeficitnoi anemiei kak profilaktika akusherskih krvotechenii. *Novosti dermatologii i reproduktivnogo zdorovya*. 2009;(2):15-16. (In Russ.)]
6. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Побединская О.С. Железодефицитная анемия как фактор риска плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений //

- Акушерство и гинекология. – 2016. – № 12. – С. 125–130. [Radzinsky VE, Ordiyants IM, Pobedinskaya OS. Iron deficiency anemia as a risk factor for placental insufficiency and perinatal complications. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2016;(12):125-130. (In Russ.)). <https://doi.org/10.18565/aig.2016.12.125-30>.
7. Abu-Ouf NM, Jan MM. The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health. *Saudi Med J*. 2015;36(2):146-149. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.2.10289>.
 8. Frass KA. Postpartum hemorrhage is related to the hemoglobin levels at labor: observational study. *Alexandria J Med*. 2015;51(4):333-337. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2014.12.002>.
 9. Goudar SS, Carlo WA, McClure EM, et al. The maternal and newborn health registry study of the global network for women's and children's health research. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;118(3):190-193. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.04.022>.
 10. Tandu-Umba B, Mbangama AM. Association of maternal anemia with other risk factors in occurrence of Great obstetrical syndromes at university clinics, Kinshasa, DR Congo. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:183. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0623-z>.
 11. Джаббарова Ю.К., Маликова Г.Б. Железодефицитная анемия в акушерстве и гинекологии: методические рекомендации для врачей. – Ташкент, 2011. – 27 с. [Dzhabbarova YuK, Malikova GB. Zhelezodeficitnaya anemiya v akusherstve i ginekologii: metodicheskie rekomendacii dlya vrachei. Tashkent; 2011. 27 p. (In Russ.)]
 12. Юсупов У.Ю., Мирзаева А., Юлдашев Р.С. Анемия тяжелой степени как фактор развития акушерских осложнений // Вестник врача общей практики. – 2003. – С. 116–119. Спецвыпуск. [Yusupov UYu, Mirzayeva A, Yuldashev RS. Anemiya tyazheloi stepeni kak faktor razvitiya akusherskih oslozhnenii. *Vestnik vracha obshhej praktiki*. 2003. P. 116-119. Specvypusk. (In Russ.)]
 13. Абдуллаева Н.К. Нейроиммунные аспекты преэклампсии // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14. – № 5. – С. 18–21. [Abdullaeva NK. Neuroimmune aspects of preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2014;14(5):18-21. (In Russ.)]
 14. Демченко О.Б. Преэклампсия как проблема современного акушерства // Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. – 2018. – № 1. – С. 18–19. [Demchenko OB. Preeklampsiya kak problema sovernennogo akusherstva. *Zdorov'ja Ukraini. Ginekologiya. Akusherstvo. Reproduktsiologiya*. 2018;(1):18-19. (In Russ.)]
 15. Ержан З.Е., Раева Р.М., Мошкалова Г.Н., и др. Тяжелая преэклампсия – актуальная проблема современного акушерства // Вестник Казахстанского национального медицинского университета. – 2013. – Т. 4. – № 1. – С. 33–35. [Yerzhan ZE, Rayeva RM, Moshkalova GN, et al. Tyazhelaya preeklampsiya – aktualnaya problema sovernennogo akusherstva. *Vestnik Kazhastanskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta*. 2013;4(1):33-35. (In Russ.)]
 16. Casart YC, Tarrazzi K, Camejo MI. Serum levels of interleukin-6, interleukin-1beta and human chorionic gonadotropin in pre-eclamptic and normal pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(5):300-303. <https://doi.org/10.1080/09513590701327638>.
 17. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, et al. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol*. 2008;214(3):328-336. <https://doi.org/10.1002/path.2257>.
 18. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Перспективы лечения преэклампсии // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 6. – С. 5–10. [Sidorova IS, Nikitina NA. Prospects for the treatment of preeclampsia. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2018;(6):5-10. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.6.5-10>.
 19. Шифман Е.М. Иммунологические аспекты преэклампсии и перспективные направления интенсивной терапии и профилактики [Электронный ресурс] // Анналы МК: интенсивн. тер. [Shifman EM. Immunologicheskie aspekty preeklampsii i perspektivnye napravleniya intensivnoi terapii i profilaktiki (Elektronnyi resurs). *Annaly MKS: intensivn. ter.* (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.critical.ru/actual/shifman/imunecl.htm>. Ссылка активна на 15.08.2019.
 20. Lamarca B, Brewer J, Wallace K. IL-6-induced pathophysiology during pre-eclampsia: potential therapeutic role for magnesium sulfate? *Int J Interferon Cytokine Mediat Res*. 2011;2011(3):59-64. <https://doi.org/10.2147/IJICMR.S16320>.
 21. Сморгалова Е.В., Никуличева В.И., Сафуанова Г.Ш., и др. Цитокины – негативные регуляторы гемопоеза при железодефицитной анемии // Здоровье семьи – XXI век: материалы XIII Международной научной конференции, Хургада, Египет, 26 апреля – 3 мая 2009 г. / под ред. А.Я. Перевалова. – Пермь: От и До, 2009. – С. 337–340. [Smorkalova EV, Nikulicheva VI, Safuanova GSh, et al. Cytokiny – negativnye regulatory gemopoeza pri zhelezodeficitnoi anemii. (Conference proceedings) *Zdorov'e sem'i – XXI vek: materialy XIII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferencii, Hurgada, Egipet; 2009, 26 April – 3 May*. Ed. by A.Ja. Peravalov. Perm': Ot i Do; 2009. P. 337-340. (In Russ.)]
 22. Дубровина Н.В., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Докуева Р.С. Железодефицитная анемия у беременных и родильниц – выбор препаратов для лечения // Медицинский совет. – 2016. – № 2. – С. 36–41. [Dubrovina NV, Tyutyunnik VL, Kan NE, Dokuyeva RS. Iron deficiency anemia in pregnant and postpartum women – choosing drugs for treatment. *Medicinskij sovet*. 2016;(2):36-41. (In Russ.)]
 23. Сухих Г.Т., Красный А.М., Кан Н.Е., и др. Апоптоз и экспрессия генов ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С. 11–15. [Sukhikh GT, Krasnyi AM, Kan NE, et al. Placental apoptosis and antioxidant defense enzyme gene expression in preeclampsia. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2015;(3):11-15. (In Russ.)]

24. Долгушина В.Ф., Сяндюкова Е.Г. Особенности плацентарного апоптоза и клеточной пролиферации при преэклампсии // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 2. – С. 12–19. [Dolgushina VF, Syundyukova EG. The specific features of placental apoptosis and cell proliferation in preeclampsia. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2015;(2):12-19. (In Russ.)]
25. Ховхаева П.А., Красный А.М., Тютюнник Н.В., и др. Апоптоз в плаценте при преэклампсии // *Медицинский совет*. – 2016. – № 2. – С. 102–104. [Khovhaeva PA, Krasniy AM, Tyutyunnik NV, et al. Placental apoptosis in pre-eclampsia. *Medicinskii sovet*. 2016;(2):102-104. (In Russ.)]
26. Neale DM, Mor G. The role of Fas mediated apoptosis in preeclampsia. *J Perinat Med*. 2005;33(6):471-477. <https://doi.org/10.1515/JPM.2005.085>.
27. Сельков С.А., Соколов Д.И. Иммунологические механизмы контроля развития плаценты // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2010. – Т. 59. – № 1. – С. 6–10. [Selkov SA, Sokolov DI. Immunologic control of placenta development. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2010;59(1):6-10. (In Russ.)]
28. Дошанова А.М. Гестоз как отражение иммунного ответа организма матери на развивающееся плодное яйцо // *Вестник врача общей практики*. – 2003. – С. 3–4. Спецвыпуск. [Doshchanova AM. Gestoz kak otrazhenie immunnogo otveta organizma materi na razvivayusheesya plodnoe yaico. *Vestnik vracha obshhei praktiki*. 2003. P. 3-4. Specvypusk. (In Russ.)]
29. Goldman-Wohl D, Yagel S. NK cells and pre-eclampsia. *Reprod Biomed Online*. 2008;16(2):227-231. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60578-0](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60578-0).
30. Селедцова Н.В., Хонина Н.А., Тихонова М.А., и др. Параметры Т-клеточного иммунитета у беременных с нормальным и повышенным уровнем сывороточного дегидроэпиандростерона сульфата (материалы Всероссийского научного форума «Дни иммунологии в СПб 2006») // *Медицинская иммунология*. – 2006. – Т. 8. – № 2-3. – С. 319–320. [Seledtsova NV, Honina NA, Tikhonov MA. Parametry T-kletochnogo immuniteta u bereannykh s normalnym i povyshennym urovnem syvorotochnogo degidroepiandrosterona sulfata (materialy Vserossiyskogo nauchnogo foruma "Dni immunologii v SPb 2006"). *Medicinskaya immunologiya*. 2006;8(2-3):319-320. (In Russ.)]

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Юлдуз Касымовна Джаббарова — д-р мед наук, профессор, врач акушер-гинеколог Республиканского перинатального центра Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан.
E-mail: ulduzjab43@mail.ru.

Шоира Толкуновна Исмоилова — заведующая акушерским отделением Ферганского городского медицинского объединения, Фергана, Узбекистан.

Дилором Абдуллаевна Мусаходжаева — д-р биол. наук, заведующая лабораторией иммунологии репродукции. Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент.

Yulduz K. Dzhabbarova — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. The Republican Perinatal Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan. E-mail: ulduzjab43@mail.ru.

Shoira T. Ismoilova — MD, the Head of the Department of Obstetrics. Ferghana City Medical Association, Ferghana, Uzbekistan.

Dilorom A. Musakhodzhayeva — PhD, DSci (Biology), the Head of the Laboratory of Immunology of Reproduction. The Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.