

4. Инфузионно-трансфузионная терапия используется для нормализации ОЦК, коллоидно-осмотического давления плазмы, реологических и коагуляционных свойств крови. Обязательными компонентами являются СЗП, альбумин, реополиглокин, кристаллоиды, объем и соотношение которых зависит от АД, ЦВД, гематокрита, диуреза, содержания белка в крови, показателей свертывающей системы крови. Гемотрансфузию необходимо начинать при снижении гемоглобина 80 г/л и менее, гематокрита — 0,30.

5. Улучшение структурно-функциональных свойств клеточных мембран обеспечивают при помощи мембраностабилизаторов — эссенциале, липостабил, витамин «С».

6. Анестезиологическое обеспечение — только эндотрахеальная анестезия.

7. Перевод на ИВЛ осуществляется при глубокой седации с использованием наркотических анальгетиков и гипотензивных препаратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дуда И.В., Дуда В.И. Клиническое акушерство. — Мн.: Выш. шк., 1997. — 604 с.
2. Елисеев О.М., Шехтман М.М. Беременность. Диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек. Ростов н/Д.: Изд-во «Феникс», 1997. — 640 с.
3. Елисеев О.М. Современная концепция лечения артериальных гипертензий у беременных. // Терапевтический архив. — 1998. — Т. 70. — № 9. — С. 29—35.
4. Кулаков В.И., Червакова Т.В., Бадмин И.А. Итоги диссертационных работ по акушерству и гинекологии, утвержденных ВАК в 1994 г. // Акушерство и гинекология. — 1996. — № 1. — С. 54—56.
5. Кулаков В.И., Прошина И.В. Экстренное родоразрешение. Н.Новгород: Издательство НГМА, 1996. — 276 с.
6. Paul F., Rowe M.D., Lasy F., Guntigan M.D. // Amer. J. Obstet. Gynec. 1995. — Vol. 172. — Part 2. — P. 253.
7. Tissot J.D., Hohefeld P. // Rev.-Med.-Suisse.-Romande. — 1993 Oct; 113(10): 769—74.

Поступила 28.03.2005

УДК 618:616.153.96

### СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ЛАКТОФЕРРИНА И ЕГО ВОЗМОЖНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ В АКУШЕРСТВЕ

И.Ф. Крот

Гомельский государственный медицинский университет

Лактоферрин — железосвязывающий гликопротеин, найденный на поверхности слизистых оболочек, в специфических гранулах полиморфноядерных лейкоцитов, в биологических секретах. Участвует в метаболизме железа. Обладает антибактериальной, противовирусной, противогрибковой, противовоспалительной активностью. В акушерстве может использоваться как ранний доклинический маркер инфекционной атаки, а также в качестве контрольного параметра эффективности лечения.

Ключевые слова: лактоферрин, беременность.

### LACTOFERRIN'S STRUCTURE AND FUNCTIONS AND ITS POSSIBLE APPLICATION IN OBSTETRICS

I.F. Krot

Gomel State Medical University

Lactoferrin — it is a iron-binded protein, found on a surface of mucous membranes, in specific granules of polymorphonuclear leukocytes, in biological secrets. Participates in a metabolism of iron. Possesses antibacterial, antiviral, antifungi and anti-inflammatory activity. In obstetrics it can be used as early marker of infectious attack, and as a control parameter of efficiency of treatment also.

Key words: lactoferrin, pregnancy.

Основной причиной репродуктивных потерь является инфекционная патология. Специфические урогенитальные инфекции во время беременности часто протекают без клинической симптоматики и диагностируются случайно при осложнениях беременности. Поэтому изучение патогенетических аспектов инфицирования, поиск новых методов доклинической диагностики и лечения являются приоритетными и экономически обоснованными. Лактоферрин (ЛФ) является эндогенным фактором противоинфекционной защиты, а также ранним доклиническим маркером инфекционной агрессии.

Впервые лактоферрин был обнаружен в коровьем молоке в 1939 году [2]. В англоязычной литературе упоминается с 1960 года, как «red protein from milk» (Groves 1960; Johanson 1960; Montreuil et al. 1960). В связи с тем, что этот протеин был выделен из молока и обладает железосвязывающей способностью, он был отнесён к семейству трансферринов и назван лактоферрином, или лактотрансферрином. Членами семейства трансферринов являются: лактоферрин, сывороточный трансферрин и мембранный овотрансферрин [10].

Лактоферрин — гликопротеид с молекулярной массой 80 кДа, состоящий из 2-х долей с гомологичной последовательностью аминокислот. Каждая из долей может обратимо связываться с одним катионом  $Fe^{3+}$  и анионом (обычно бикарбонатом). Это свойство объединяет лакто- и трансферрин, хотя сродство с железом у лактоферрина несколько выше. Железосвязывающая способность ЛФ выражена также в кислой среде, например, в очаге воспаления (за счёт существования в структуре лактоферрина N-терминальной части) [10].

Лактоферрин найден на поверхности слизистых оболочек, в специфических гранулах полиморфноядерных лейкоцитов, в биологических секретах (в молоке, слюне, моче, слёзной жидкости, сперме, цервикальной слизи, и т.д.) [13,2]. Продуцируется ЛФ клетками железистого эпителия и костного мозга. Наибольшая концентрация определяется в молоке, хотя она не постоянна и варьирует в зависимости от срока лактации [10]. Концентрация ЛФ в сыворотке крови в норме очень низка (около 1000 нг/мл) и повышается вследствие нейтрофильной дегрануляции при воспалении [6, 7, 11]. При воспа-

лении вследствие повышенной дегрануляции нейтрофилов уровень лактоферрина в сыворотке крови увеличивается [11]. Гистохимически ЛФ обнаруживается в клетках ацинусов молочных и слёзных желёз, зимогенных клетках донных отделов желудка, в клетках желёз эндометрия [2]. Циркулирующий в крови лактоферрин захватывается специфическими рецепторами в печени и катаболизирует [11].

Функции ЛФ разнообразны. В связи с его близкородственной связью с трансферрином, все первые исследования были направлены на установление функций, зависящих от железосвязывающей способности: гомеостаз железа, противомикробная активность, регуляция обмена железа в процессе воспаления. Последние исследования показывают существование многих функций, не связанных с обменом железа.

#### **Участие лактоферрина в обмене железа**

Лактоферрин обладает железосвязывающей способностью, но маловероятно его основополагающее значение в обмене железа в организме как железо-транспортного белка. При отсутствии воспаления его концентрации в крови и тканях крайне малы. Однако при возникновении инфекционного повреждения в связи с дегрануляцией нейтрофилов сывороточный уровень лактоферрина резко возрастает, и он в условиях низкой рН в очаге воспаления начинает проявлять свои железосвязывающие функции [11, 22].

#### **Антибактериальная активность**

Долгое время исследователи соотносили антибактериальную активность со способностью лактоферрина связывать железо и удерживать его связанным в кислой среде, истощая среду обитания микроорганизмов и приводя к нарушению их метаболизма. Позже был установлен второй путь антибактериальной активности, не зависящий от железосвязывающей способности. Это бактерицидный эффект, который осуществляется посредством прямого взаимодействия ЛФ и липополисахарида микробной стенки, вызывающее нарушение транспортной функции клеточной мембраны, осмотическое повреждение клетки [11]. Бактериостатические и бактерицидные свойства лактоферрина описаны относительно грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*, *Stafilococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) и гра-

мотрицательных микроорганизмов (*Vibrio cholerae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Shigella flexneri*, *Helicobacter pylori*) [12, 13, 17]. ЛФ может модулировать действие таких антибактериальных агентов, как антибиотики, лизоцим. В молоке присутствует комплекс секреторного Ig A и лактоферрина обладающий бактерицидными свойствами относительно Gr- и Gr+ микроорганизмов.

#### **Противогрибковая активность**

Впервые о существовании противогрибковых свойств лактоферрина было сообщено Kirkpatrick и соав. в 1971 г. Действие основано на связывании железа в среде. Синергическое действие с противогрибковыми препаратами может использоваться для увеличения их эффективности. Кроме того, выявлен хороший эффект при комплексном лечении совместно с лактоферрином флюконазол-резистентных штаммов *Candida*.

#### **Противовирусная активность**

Лактоферрин имеет противовирусные свойства. Исследованиями показано существование нескольких механизмов противовирусной активности. Одним из механизмов, описанном Ikeda и соавт. в 2000 г., является связывание лактоферрина непосредственно с самим вирусом, а не с клеткой хозяина. Это характерно для вируса гепатита С, ротавируса, вируса простого герпеса и, возможно, вируса иммунодефицита человека. Описанный механизм обеспечивает в первую очередь предупреждение попадания вируса в клетку, а не ингибирование репликации вируса внутри клетки хозяина. Другим механизмом противовирусной активности является связывание молекул клетки хозяина, которые вирус использует в качестве рецептора и ко-рецептора [11]. Ещё одним косвенным механизмом является регуляция лактоферрином иммунного ответа [13].

#### **Противопаразитарная активность**

Роль лактоферрина в паразитарных болезнях ещё плохо изучена. Можно предположить существование нескольких механизмов противопаразитарной деятельности. Omata и соав. в 2001 выявили, что после предварительной инкубации *Toxoplasma gondii* и *Eimeria stiedai* sporozoites с пептидами бычьего лактоферрина их инвазивные свойства значительно уменьшались.

Возможно, этот эффект связан с прямым повреждающим действием на мембрану паразитов. Однако для некоторых паразитов лактоферрин может выступать в качестве «промикробного» фактора. Так, *Trichomonas foetus*, как и бактерии типа *N. meningitidis*, имеют на внешней мембране белки, связывающие лакто- и трансферрин, железо которых в дальнейшем используют для своего метаболизма [13]. Это приводит к усилению инфекционного процесса.

#### **Противовоспалительное действие**

Оно может иметь несколько объяснений. Во-первых, соединяясь с бактериальным эндотоксином (липополисахаридом), лактоферрин предотвращает дальнейший каскад реакций, направленных на выработку провоспалительных цитокинов [11]. Во-вторых, связывая Fe<sup>3+</sup> в очаге воспаления, он предотвращает повреждающее действие свободных радикалов [10, 11]. Кроме того, лактоферрин способен блокировать образование С-3 конвертазы, что приводит к ингибированию классического пути активации системы комплемента [2].

#### **Противоопухолевые свойства**

Описаны несколько механизмов противоопухолевого влияния лактоферрина *in vitro*: регуляция активности NK клеток (Damiens, 1998), экспрессия G1 протеина (Damiens, 1999), ингибция VEGF(165)- медиатора ангиогенеза (Norrbj, 2001), повышение апоптоза (Yoo, 1997).

#### **Ферментативные свойства**

В литературе обсуждается наличие у лактоферрина рибонуклеазной, протеазной активности относительно серина. Однако ещё нет бесспорных доказательств рибонуклеазной и протеазной активности лактоферрина [10].

Что касается остальных предложенных функций, то физиологическая роль лактоферрина в них остаётся малоизученной и спорной.

Данные о роли ЛФ в системе репродукции крайне скудны. При исследовании содержания в эндометрии обнаружено, что лактоферрин появляется в нём уже в раннюю секреторную фазу и достигает максимума между 23 и 25 днями менструального цикла, возможно, играя протективную роль в предохранении полости матки от бактериальной инфекции [2].

В последнее время в лабораторной практике используется количественное определе-

ние лактоферрина методом иммуноферментного анализа с целью диагностики и прогноза развития различных заболеваний. В сыворотке крови здоровых небеременных женщин и здоровых мужчин концентрация ЛФ составляет около 1000 нг/мл [6]. Повышенный в 2–5 раз уровень сывороточного лактоферрина наблюдается у больных с воспалительными заболеваниями бактериальной природы, у женщин с послеродовыми гнойно-септическими осложнениями (лактационный мастит, эндометрит), с обострениями хронических воспалительных заболеваний органов малого таза [3]. ЛФ также является одним из белков «зоны беременности». В крови беременных женщин обнаружено увеличение его содержания до 2600 нг/мл. Уровень ЛФ достигает максимального к первому дню после родов (2700 нг/мл), после чего начинает снижаться, к пятому дню после родов концентрация его составляет около 1800 нг/мл [9]. Однако у рожениц с последующими воспалительными и гнойно-септическими осложнениями уровень ЛФ уже на 4–5 сутки после родов (задолго до клинической манифестации) в 2 раза превышал концентрацию ЛФ в контрольной группе. Причём, по мере прогрессирования заболевания происходило дальнейшее увеличение концентрации ЛФ, коррелирующее с тяжестью процесса (при патологической лактостазе — в 3 раза; при лактационном мастите — в 6 раз; при лёгкой форме эндометрита — в 2,8 раза; а при тяжёлой форме — в 7,6 раза) [5]. Кроме того, лактоферрин является одним из неспецифических универсальных маркеров рака. Повышенная его концентрация в крови обнаружена у больных раком молочной железы, яичников [7].

При исследовании концентрации лактоферрина в крови рожениц и пуповинной крови выявлена корреляционная связь между хронической инфекционно-воспалительной патологией у матери и повышенным содержанием лактоферрина в пуповинной крови [1].

Таким образом, основываясь на многообразии функций лактоферрина, практический интерес представляет дальнейшее изучение его роли в патогенезе хронических воспалительных заболеваний малого таза, бесплодия, осложнений беременности и родов, гнойно-септических послеродовых за-

болеваний. Проведение тестов на содержание лактоферрина в крови может быть использовано в качестве объективного критерия отсутствия воспалительных процессов в организме беременных женщин, а также в системе «мать-плацента-плод». Кроме того, перспективным является применение лактоферрина с лечебной целью для потенцирования действия антибиотиков и противогрибковых препаратов [23].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Божин Е.Ю., Маринкин И.О., Трунов А.Н. Концентрация лактоферрина в крови рожениц и в пуповинной крови новорожденных. // *Новости «Вектор-Бест»*. — 2002. — № 2 (24).
2. Дюгеев А.Н., Шипулин А.Н. Структура и функции человеческого лактоферрина; перспективы изучения в акушерстве. // *Акушерство и гинекология*. — 1991. — № 1. — С. 6—9.
3. Зорина В.Н., Коньшева Т.В., Левченко В.Г., Архипова С.В., Промзелева Н.В., Воронина Е.А., Юркина Э.А., Офицеров В.И. Диагностическое и прогностическое значение определения лактоферрина в различных биожидкостях и секретах организма человека. // *Новости «Вектор-Бест»*. — 2001. — № 3 (21).
4. Мерзлякина Л.А., Акинфеева Л.А., Юркина Э.А., Решетников С.С., Бородихина С.В., Офицеров В.И. Диагностическое значение определения в крови беременных женщин уровней хорионического гонадотропина, альфа-фетопротеина и лактоферрина. // *Новости «Вектор-Бест»*. — 1999. — № 13.
5. Немцова Е.Р., Иванова Л.М., Якубовская Р.И., Писаревский К.И., Воронин К.В., Шипулин А.Н., Стрижова Н.В. Иммуноферментный метод определения лактоферрина человека и его использование для диагностики гнойно-септических осложнений // *Вопросы медицинской химии*. — 1995. — Т. 41. — № 3. — С. 58—61.
6. Сухарев А.Е., Николаев А.А., Васильев М.Ю. Уровень сывороточного лактоферрина в норме и при патологии. // *Вопросы медицинской химии*. — 1990. — № 3. — С. 81—83.
7. Сухарев А.Е., Николаев А.А., Васильев М.Ю. Лактоферрин и лейкоциты крови у онкологических больных. // *Лабораторное дело*. — 1990. — № 8. — С. 33—35.
8. Трунов А.Н., Кудрявцева И.В. К вопросу о диагностической значимости лактоферрина // *Новости «Вектор-Бест»*. — 2000. — № 2 (16).
9. Юркина Э.А. Набор реагентов для количественного иммуноферментного определения лактоферрина в сыворотке крови человека «ЛАКТОФЕРРИН-стрип» // *Новости «Вектор-Бест»*. — 1997. — № 5.

10. *Baker E. et. al.* Lactoferrin and transferrin: Functional variations on a common structural framework. // *Biochemical Cell Biology*. — 2002. — Vol. 80. — P. 27—34.
11. *Brock J.* The physiology of lactoferrin. // *Biochemical Cell Biology*. — 2002. — Vol. 8. — P. 1—6.
12. *Caccavo et. al.* Antimicrobial and immunoregulatory functions of lactoferrin and its potential therapeutic application. // *Journal of Endotoxin Research*. — 2002. — Vol. 8. — № 6. — P. 403—417.
13. *Farnaud S., Evans R.* Lactoferrin multifunctional protein with antimicrobial properties. // *Molecular Immunology*. — 2003. — Vol. 40. — P. 395—405.
14. *Hernell O., Lonnerdal B.* Iron status of infants fed low-iron formula: no effect of added bovine lactoferrin or nucleotides. // *American Journal Clinical Nutrition*. — 2002. — Vol. 76. — P. 858—864.
15. *Legrand D.* Lactoferrin and host defence: an overview of its immuno-modulating and anti-inflammatory properties. // *BioMetals*. — 2004. — Vol. 17. — P. 225—229.
16. *Levay P., Viljoen M.* Lactoferrin: a general review. // *Haematologica*. — 1995. — Vol. 80. — P. 252—267.
17. *Orsi N.* The antimicrobial activity of lactoferrin: Current status and perspectives. // *BioMetals*. — 2004. — Vol. 17. — P. 189—196.
18. *Sherman M. et.al.* Neonatal small bowel epithelia: enhancing anti-bacterial defense with lactoferrin and *Lactobacillus GG*. // *BioMetals*. — 2004. — Vol. 17. — P. 285—289.
19. *Talkad S. et. al.* Lactoferrin in the Preterm Infants' Diet Attenuates Iron-Induced Oxidation Products. // *Pediatric Research*. — 2002. — Vol. 52. — № 6. — P. 964—972.
20. *Valenti P. et. al.* Lactoferrin Functions Current Status and Perspectives. // *Journal Clinical Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 38. — P. 127—129.
21. *Vorland L.* Lactoferrin: A multifunctional glycoprotein. // *APMIS*. — 1999. — Vol. 107. — P. 971—981.
22. *Ward P., Conneely O.* Lactoferrin: Role in iron homeostasis and host defense against microbial infection. // *BioMetals*. — 2004. — Vol. 17. — P. 203—208.
23. *Weinberg E.* Human lactoferrin: a novel therapeutic with broad spectrum potential. // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. — 2001. — Vol. 53. — P. 1303—1310.

Поступила 17.11.2004

УДК 618.36-06:572.7

## МОРФОЛОГИЯ ПОСЛЕДА ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н.В. Шаргаева

Гомельский государственный медицинский университет

Проведено морфологическое исследование 153 последов родильниц, у которых во время беременности была диагностирована хроническая плацентарная недостаточность. Проанализированы исходная клиническая характеристика пациенток, особенности течения беременности, родов, послеродового, раннего неонатального периодов, морфологические изменения в последах, пути инфицирования. Установлено, что при сочетании гистологических признаков плацентарной недостаточности и воспалительных изменений в последе наблюдается осложненное течение беременности, ухудшаются перинатальные исходы.

**Ключевые слова:** послед, морфологические изменения, плацентарная недостаточность, пути инфицирования, перинатальные исходы.

## MORPHOLOGY OF PLACENTA AT PLACENTARY INSUFFICIENCY

N.V. Sharhaeva

Gomel State Medical University

Morphological research of 153 placentas of women with chronic placental insufficiency has been diagnosed during pregnancy was carried out. Features of the initial clinical characteristic of patients, current of pregnancy, delivery, postnatal and early neonatal periods, morphological changes in placentas and ways of infection were analysed. It is established, that at a combination of histologic attributes of placental insufficiency and inflammatory changes in placenta the complicated current of pregnancy is observed, worsen perinatal outcomes.

**Key words:** placenta, morphological changes, placental insufficiency, ways of infection, perinatal outcomes.