

Медицинский университет Караганды

УДК 577.123.36:616.132.2

На правах рукописи

ВАЗЕНМИЛЛЕР ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**Характеристика метаболических изменений в крови беременных при
анемии хронических заболеваний различной этиологии**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные руководители:
доктор биологических наук, профессор
Муравлёва Лариса Евгеньевна
Кандидат медицинских наук
Пономарева Ольга Анатольевна

Зарубежный научный консультант:
доктор медицинских наук
Комличенко Эдуард Владимирович
(Сант-Петербург, Россия)

Республика Казахстан
Караганда, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Современные представления об эритропоэзе и его регуляции	10
1.2 Распространенность, патогенез, диагностика и лечение анемии хронических заболеваний у беременных женщин	15
1.3 Метаболические нарушения при анемиях беременных	20
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Клиническая характеристика обследованных групп	26
2.2 Биохимические методы исследования	30
2.3 Статистические методы исследования	33
3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
3.1 Сравнительное исследование уровня эритропоэтина и гепсидина в крови беременных женщин с анемией хронических заболеваний	34
3.2 Сравнительное исследование метаболических изменений в крови беременных с анемией хронических заболеваний и беременных групп сравнения	40
3.2.1 Сравнительное изучение показателей окислительного метаболизма в крови беременных с АХЗ и беременных групп сравнения	40
3.2.2 Сравнительное изучение показателей внеклеточных нуклеиновых кислот в крови беременных с АХЗ и беременных групп сравнения	45
3.2.3 Сравнительное изучение показателей свободных пуриновых оснований и интермедиатов их катаболизма в крови беременных с АХЗ и беременных групп сравнения	50
3.3 Оценка влияния ферротерапии на метаболические показатели крови беременных с анемией хронического воспаления	56
3.4 Патогенетическая оценка метаболических нарушений в крови беременных с анемией хронического воспаления	68
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	74
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	76
ПРИЛОЖЕНИЯ	92

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Клинический протокол «Анемия беременных», утвержденный на заседании Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан, протокол № 23 от 12 декабря 2013 г.

Клинический протокол «Железодефицитная анемия», одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан, протокол №29 от 05 октября 2017 г. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 июля 2012 года № 501 «О внесении изменений в приказ и. о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 6 ноября 2009 года № 666 «Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, хранения, реализации крови и ее компонентов, а также Правил хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов».

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АОРР	advanced oxidation protein products
ВМР	bone morphogenetic protein
ИМР	integrin-mobilferrin protein
ИРР	iron regulatory protein
ИРЕ	iron-responsive element
АБ	анемия беременных
АОЗ	антиоксидантная защита
АТФ	аденозинтрифосфат
АХЗ	анемия хронических заболеваний
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
вкДНК	внеклеточная ДНК
вкРНК	внеклеточная РНК
вкНК	внеклеточные нуклеиновые кислоты
ЖДА	железодефицитная анемия
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИПО	интенсивность пуринового обмена
КРФ	кислоторастворимые фракции
МГ	метилглиоксаль
МДА	малоновый диальдегид
МК	мочевая кислота
МКБ	Международная классификация болезней
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
МСГ	мембраносвязанный гемоглобин
ОЖСС	общая железосвязывающая способность сыворотки
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПТГ	показатель тяжести гипоксии
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
РКПБ	реактивные карбониловые производные белков

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Анемия беременных (АБ) является одной из наиболее важных проблем здравоохранения во всем мире, поскольку анемия увеличивает вероятность выкидышей, преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода, а также повышает риск летального исхода у беременных женщин [1].

Ряд исследователей считают, что в зависимости от этиологического фактора ведущим типом АБ является железодефицитная анемия [2]. Вместе с тем, в ряде исследований показано, что частота нежелезодефицитных анемий у беременных больше, чем ЖДА. К числу таких нежелезодефицитных анемий относится анемия хронического воспаления (АХЗ) [3-5].

АХЗ – это нормоцитарная гипохромная анемия, сопровождающая различные воспалительные заболевания. В патогенезе различают угнетение эритропоэтина и/или повышение гепсидина, что снижает выработку гемоглобина и перераспределяет железо с эритропоэза на моноцитарно-макрофагального звено [6].

К сожалению, в акушерско-гинекологической практике дифференциальная диагностика ЖДА и АХЗ часто основывается только на показателях гемоглобина и сывороточного железа. Это не дает возможности определить вид анемии беременных, что приводит к низкой эффективности проводимого лечения.

Анализ данных литературы показал, что при ЖДА достаточно хорошо изучены метаболические нарушения, сопровождающие ее развитие. Описаны и обсуждены изменения метаболизма железа при ЖДА [7], определена роль нарушения окислительного метаболизма [8-10].

В то же время в случае АХЗ наблюдается иная картина. При данной патологии интенсивно изучаются механизмы развития, связанные с действием провоспалительных цитокинов, эффектами гепсидина, снижением синтеза эритропоэтина, торможением эритропоэза и сокращением продолжительности жизни красных клеток [11, 12]. В то же время отсутствуют данные о метаболических изменениях в крови при анемиях хронического воспаления, в том числе у беременных. В последнем случае следует четко понимать, что сама беременность существенно меняет метаболические процессы в организме женщины. Нет сведений о том, влияет ли вид и время манифестации хронического воспалительного заболевания на метаболические изменения в организме беременных с АХЗ. Наиболее часто анемии беременных развиваются на фоне перенесенного ранее хронического пиелонефрита, гестационного пиелонефрита, а также ряда других хронических воспалительных заболеваний внепочечной локализации.

Одним из патогенетических механизмов, сопровождающих развитие анемии, является окислительный стресс. Анализ данных литературы показал единичные исследования, посвященные оценке перекисного окисления липидов в крови беременных с АХЗ [13]. При этом не проводились исследования других интермедиатов окислительного метаболизма –

различных типов окисленных белков и метилглиоксаля как у беременных с АХЗ, так и с хроническими воспалительными заболеваниями, что и послужило одной из задач нашего исследования.

В последнее время в качестве одного из ведущих факторов, индуцирующих нарушение окислительного метаболизма, рассматривается изменение катаболизма пуринов, сопровождающееся генерацией одного из активных метаболитов кислорода – супероксиданиона. Исследование интермедиатов катаболизма пуринов в ликворе беременных женщин с преэклампсией и HELLP-синдромом показало увеличение содержания аденина, гуанина, гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты [14]. Увеличение содержания интермедиатов катаболизма пуринов в крови оказывает выраженное повреждающее действие на эндотелий сосудов.

Анализ данных литературы показал, что не проводилось исследование интермедиатов катаболизма пуринов в крови как у беременных с АХЗ, так и с хроническими воспалительными заболеваниями, что и послужило одной из задач нашего исследования.

Не менее важным направлением является исследование внеклеточных нуклеиновых кислот (вкНК). Установлено, что в крови беременных женщин присутствует как материнская, так и фетальная ДНК, причем последняя возрастает при некоторых видах патологии беременности [15]. Высказано предположение, что при тяжелых осложнениях беременности (преэклампсия, гестационный диабет) вкДНК запускает продукцию провоспалительных цитокинов [16]. В условиях окислительного стресса окислительное повреждение ДНК рассматривается как основная причина увеличения концентрации вкДНК. В свою очередь, окисленная вкДНК рассматривается как стресс-сигнал и влияет на генерацию активных форм кислорода [17, 18]. Анализ данных литературы показал, что у беременных с АХЗ и хроническими воспалительными заболеваниями не проводилось исследование вкНК, что и послужило одной из задач нашего исследования.

Самостоятельным направлением исследования является оценка влияния лечения АХЗ у беременных, т.к. в последнее время диагностика анемии у беременных основывается на клиническом протоколе «Анемия беременных», утвержденном на заседании Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК, протокол № 23 от 12 декабря 2013 г., в котором приведен алгоритм диагностики и лечения ЖДА при беременности, но отсутствует алгоритм диагностики и лечения АХЗ [19]. Зачастую в клинической практике АХЗ завуалировано диагностируется как ЖДА, соответственно и лечение АХЗ проводится по протоколу ЖДА, что может не оказывать должного влияния на эффективность терапии АХЗ и уровень гемоглобина в крови.

Цель исследования: изучить особенности метаболических изменений в крови беременных как с анемией хронических заболеваний, так и с хроническими воспалительными заболеваниями (хронический пиелонефрит, гестационный пиелонефрит, хронические воспалительные заболевания внепочечной локализации).

Задачи исследования:

1) оценить уровень гепсидина и эритропоэтина в крови беременных с анемией хронических заболеваний и с хроническими воспалительными заболеваниями;

2) оценить уровень интермедиатов окислительного метаболизма, катаболизма пуринов и внеклеточных нуклеиновых кислот в плазме крови и эритроцитах беременных с анемией хронических заболеваний и с хроническими воспалительными заболеваниями;

3) оценить влияние ферротерапии на показатели окислительного метаболизма, внеклеточных нуклеиновых кислот и катаболизма пуринов в крови беременных с анемией хронических заболеваний;

4) дать патогенетическую оценку изменения показателей окислительного метаболизма, внеклеточных нуклеиновых кислот и катаболизма пуринов в крови беременных с анемией хронических заболеваний.

Научная новизна:

- Впервые установлено разнонаправленное изменение уровня реактивных карбонильных производных белков в крови беременных женщин с АХЗ: значимое их снижение в эритроцитах при увеличении в плазме крови как по сравнению с контролем, так и с таковыми беременных с хроническими воспалительными заболеваниями.

- Впервые установлены значимое снижение метилглиоксаля в плазме и эритроцитах крови, значимый рост АОРР и МДА плазме крови беременных как с АХЗ, так и с хроническими воспалительными заболеваниями.

- Впервые установлен значимый рост вкДНК в плазме крови и значимое снижение вкРНК, сорбированных на эритроцитах, только у беременных с АХЗ. У беременных с хроническими воспалительными заболеваниями наблюдалось достоверное снижение сорбции на эритроцитах крови как вкРНК, так и вкДНК, тогда как содержание вкРНК и КРФ достоверно возрастало в плазме крови всех обследованных беременных.

- Впервые установлено, что ферротерапия способствует значимому снижению эритропоэтина и увеличению содержания гепсидина, АОРР, МДА, метилглиоксаля, пуриновых оснований и интермедиатов их катаболизма в крови беременных с АХЗ относительно таковых до лечения.

- Предложена рабочая гипотеза, объясняющая причины метаболических нарушений в крови беременных с АХЗ.

Основные положения, выносимые на защиту:

Вне зависимости от локализации хронического воспалительного процесса АХЗ сопровождается увеличением уровня гепсидина при снижении уровня эритропоэтина.

Развитие АХЗ у беременных сопровождается снижением реактивных карбонильных производных белков и метилглиоксаля в эритроцитах.

В плазме крови беременных с АХЗ и беременных с хроническими воспалительными заболеваниями зафиксирован рост АОРР и МДА при снижении содержания метилглиоксаля.

При АХЗ у беременных наблюдается снижение уровня вкРНК, сорбированных на эритроцитах при симбатном росте вкДНК в плазме крови. У беременных с хроническими воспалительными заболеваниями зафиксировано достоверное снижение сорбции как вкРНК, так и вкДНК на эритроцитах. В плазме крови беременных всех обследованных групп наблюдался достоверный рост вкРНК и КРФ.

В плазме крови беременных всех обследованных групп возросло содержание интермедиатов катаболизма пуринов. Интенсивность обмена пуринов снижалась в эритроцитах крови беременных с хроническим пиелонефритом и возросла у беременных с гестационным пиелонефритом и хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации как с АХЗ, так и без АХЗ.

После проведенного лечения в крови беременных с АХЗ зафиксирован прогрессивный рост АОРР, МДА и метилглиоксаля относительно такового до лечения.

После ферротерапии значимо возрос уровень интермедиатов катаболизма пуринов в эритроцитах и плазме крови беременных с АХЗ.

Практическая значимость

Предложен алгоритм дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний при беременности (свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом, № 7321 от 27 декабря 2019 г.) (Приложение А).

Предложено определение уровня внеклеточной ДНК в плазме крови как прогностического критерия развития анемии хронического воспаления (свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом, № 7318 от 27 декабря 2019 г.) (Приложение Б).

Полученные данные могут быть использованы для разработки рекомендаций для дифференциального ведения беременных с анемией хронических заболеваний.

Внедрение в практику

Полученные данные использованы при проведении семинара для врачей от 27 мая 2019 года на тему «Анемия хронических заболеваний у беременных женщин: причины, клиника, особенности диагностики и лечения» (Приложение В).

Личный вклад автора

Диссертантом проводился подбор пациентов, постановка диагноза, ведение больных и их лечение. Диссертант провел клиническое описание обследованных лиц, участвовал в проведении биохимических исследований, в обработке материала, анализе, обобщении результатов исследования и их описании и интерпретации.

Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами

Диссертация выполнена на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, на базе ТОО «Региональный Акушерско-Гинекологический

Центр» и биохимической лаборатории кафедры биохимии НАО «Медицинский университет Караганды»..

Апробация работы

Результаты исследования представлены на Европейском конгрессе по акушерству и гинекологии (EBCOG's European Congress of Obstetrics and Gynaecology, Paris, March 8-10, 2018, poster), на EuroSciCon Biotechnology, Stem Cell and Molecular Diagnostics, April 16-17, 2018, Amsterdam, Netherlands (e-poster); на World Structural and Molecular Biology Conference, November 26-28, 2018 Rome, Italy. Работа апробирована на заседании научно-экспертного совета от 13.11.2019, протокол № 3.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 9 научных работ, из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК; 1 статья – в издании, индексируемом в информационной базе Scopus (журнал «Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences»), 5 тезисов, из которых 1 тезис опубликован в журнале «The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology», 1 тезис в журнале «Clinical Chemistry and Laboratory Medicine», которые индексируются в информационных базах Scopus и в Science Citation Index Expanded (Web of Science).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 95 страницах компьютерного набора текстового редактора Microsoft Word, состоит из введения, основной части, заключения и списка использованных источников. Диссертация имеет 3 приложения. В работе содержится 29 таблиц. Список литературы включает в себя 221 источник на русском и английском языках.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления об эритропоэзе и его регуляции

Железо занимает ключевую позицию в метаболических процессах в организме, участвуя в транспорте кислорода, синтезе АТФ и ДНК. В то же время железо – потенциально очень опасно, поскольку катализирует образование реакционноспособных активных форм кислорода, в частности, гидроксильных радикалов в реакции Фентона. Избыточная генерация активных форм кислорода индуцирует окислительное повреждение липидов, белков и нуклеиновых кислот, приводя к развитию окислительного стресса [20].

Основное содержание железа находится в составе гемоглобина эритроцитов и формирующихся эритроидных клеткок, участвуя в процессе транспорта кислорода. Кроме того, достаточно высокое содержание железа содержится в макрофагах, в мышечном белке миоглобине, а также запасается в печени. Потери железа обусловлены за счет слущивания клеток слизистых оболочек или кожи, а также при кровопотере. В организме в нормальных условиях наблюдается баланс между восстановленной (Fe^{2+}) и окисленной формой железа (Fe^{3+}).

В настоящее время достигнут определенный прогресс в понимании молекулярных механизмов всасывания пищевого железа в энтероциты. Через апикальную мембрану энтероцитов происходит перенос гема и Fe^{2+} . Fe^{3+} , поступившее с пищей, восстанавливается в Fe^{2+} при участии DcytB с феррооксидазной активностью с последующим транспортом через апикальную мембрану энтероцита с помощью транспортного белка из семейства SLC – ивалентного транспортера металлов-1 (SLC11A2). Дивалентный транспортер металлов-1 (DMT-1) – интегральный мембраносвязанный белок, основная функция которого – транспорт двухвалентных ионов, в том числе железа.

Пищевой гем связывается с рецептором гем-переносящего белка-1 (HCP-1) и транспортируется через апикальную мембрану. В энтероцитах гем метаболизируется гемоксигеназой-1 с высвобождением Fe^{2+} . Fe^{2+} переносится через базолатеральную мембрану энтероцита в кровоток при участии растворимого переносчика и белка ферропортина (SLC11A3). Ферропортин-опосредованный перенос Fe^{2+} сопровождается его окислением в Fe^{3+} ; эту реакцию катализирует мембраносвязанная феррооксидаза – гепестин [21, 22], которая передает Fe^{3+} на трансферрин, который транспортирует Fe^{3+} к тканям. Следует отметить, что ферропортин экспонирован на мембранах макрофагов, которые экспортируют железо после катаболизма гемоглобина и гема. Процесс транспорта Fe^{2+} через мембрану макрофагов сопровождается его окислением до Fe^{3+} при участии мембраносвязанного белка гепестина с последующей передачей на трансферрин [23, 24]. Высказано мнение, что в процессе передачи ионов железа на апотрансферин участвует церулоплазмин.

После разрушения старых эритроцитов происходит реутилизация железа. Установлено, что макрофаги содержат гемоксидазу, ферропортин, церулоплазмин, транспортные белки, такие как DTM-1, IMP (integrin-mobilferrin protein), а также регуляторные белки. Основная функция гемоксидазы – высвобождение железа из гема. Транспорт железа в фагосомы макрофагов осуществляют ферропортин и церулоплазмин. DTM-1 и IMP участвуют в связывании железа в эндосомах. На последнем этапе происходит высвобождение железа из эндосом и связывание с апотрансферрином.

Ферропортин-опосредованный поток железа из энтероцитов и макрофагов в плазму крови является очень важным для гомеостаза железа в целом. Этот процесс регулируется гормоном гепсидином. Гепсидин – это пептид, состоящий из 25 аминокислотных остатков. Основное место синтеза гепсидина – гепатоциты, но также он синтезируется кардиомиоцитами, макрофагами и адипоцитами [25, 26]. Гепсидин позиционируется как отрицательный регулятор метаболизма железа. Увеличение уровня железа в организме стимулирует синтез гепсидина. Механизм действия гепсидина связан с ограничением всасывания железа в кишечнике и снижением переноса железа в кровь. Торможение всасывания железа в кишечнике приводит к супрессии образования гепсидина в гепатоцитах и усилению транспорта железа из кишечника в кровоток. Кроме этого механизма регуляции синтеза гепсидина в гепатоцитах обсуждают еще три: механизм, связанный с эритропоезом; механизм, связанный с воспалением; и сигнальный путь [27-30].

Предложен следующий механизм действия гепсидина. Он связывается с ферропортином, способствует его фосфорилированию, транспорту в цитозоль с последующей деградацией обоих белков в лизосомах [31]. В результате происходит снижение всасывания пищевого железа и задержка железа в макрофагах.

Контроль экспрессии гепсидина достаточно сложен. Основная транскрипция гепсидина требует наличия ССАТ/enhancer-binding protein α . Железо-зависимая индукция гепсидина требует наличия BMP (bone morphogenetic protein) и его корецептора – белка гомоювелина. Железо запускает экспрессию BMP6 в печени и кишечнике, который секретируется в плазму для связывания с BMP рецептором на поверхности гепатоцитов. Это приводит к фосфорилированию SMAD1/5/8 и транслокации SMAD4 в ядро, где он и способствует транскрипции гена гепсидина [32-34].

Установлено, что в ответ на связывание индукторов синтеза с рецепторами происходит активация факторов транскрипции из семейства STAT белков, которые, взаимодействуя с ДНК, способствуют экспрессии гена гепсидина.

Трансферин в комплексе с железом связывается с трансферриновым рецептором на поверхности клеток. Этот комплекс подвергается эндоцитозу через клатрин-окаймленные ямки. Протоновые помпы снижают pH внутри эндосомы до 5.5 для высвобождения Fe^{3+} из комплекса с трансферрином, который остается связанным со своим рецептором. Фермент ферриредуктаза

Steap3 восстанавливает Fe^{3+} до Fe^{2+} , который затем с помощью дивалентного транспортера металлов-1 (DMT-1) переносится через мембрану эндосомы в цитозоль или в митохондрии эритроидных клеток. Комплекс рецептор-трансферин диссоциирует и апо-трансферин секретируется в кровотоки [35, 36].

Синтез белков, участвующих в абсорбции и транспорте, определяется как запасами железа, так и его содержанием в «лабильном» пуле. Этот баланс регулируется через сигнальный путь с участием iron regulatory protein (IRP) и iron-responsive element (IRE) [37,38]. Известны две изоформы белка IRP – IRP1 (90 кДа) и IRP2 (105 кДа), которые связываются с мРНК. IRP контролируют метаболизм железа посредством связывания со специфическими некодирующими последовательностями, известными как IRE, в нетранслируемой области (UTR) транскриптов мРНК. IRE представляют собой 28-30-нуклеотидные мотивы РНК, содержащие последовательность CAGUGN [39,40]. Транскрипты с мотивами IRE в их 5'-UTR включают субъединицы Н и L ферритина, ферропортин и синтазу аминокислоты, тогда как мРНК-мишень с мотивами IRE в 3'-UTR включает рецептор трансферина и DMT-1 [41,42].

IRP1 представляет собой бифункциональный белок, проявляющий либо аконитазную, либо трансрегуляторную активность. Обе активности IRP1 являются взаимоисключающими в зависимости от наличия или отсутствия кластера $4Fe-4S$ [43]. При повышении концентрации железа в клетках IRP1 собирает кластер железо-сера $[4Fe-4S]$ и функционирует как цитозольная аконитаза, которая катализирует превращение цитрата в изоцитрат. В условиях дефицита железа IRP1 накапливается как апоформа, лишенная кластера $[4Fe-4S]$, и приобретающая способность распознавать IRE с высоким сродством. В этой ситуации считается, что IRP1 имеет «открытую» конформацию с доступным IRE-связывающим сайтом. Механизм, посредством которого доступность клеточного железа регулирует вставку или удаление кластера $[4Fe-4S]$ пока остается неизвестным [44].

IRP2 не обладает железо-серным кластером и не проявляет аконитазной активности. IRP2 специфически взаимодействует с IRE, локализованной в мРНК, кодирующей субъединицы ферритина. IRP2 также связывается с IRE, присутствующим в мРНК рецептора трансферина. IRP2 регулируется на уровне стабильности белка и зависит от уровня железа.

IRP также могут влиять на трансляцию как энхансер, так и как ингибитор. Эта функция IRP зависит содержания железа в клетке. При низком внутриклеточном содержании железа IRPs связывается с IRE мРНК ферритина и ферропортина и блокирует их трансляцию. Комплекс IRP с IRE в 3'-UTR транскриптов защищает мРНК от расщепления эндонуклеазой, продлевая период полураспада мРНК [45]. В условиях дефицита железа снижение синтеза ферритина и ферропортина предотвращает экспорт железа и приводит к повышению уровня свободного железа, доступного для использования клетками. При накоплении железа его поглощение будет ингибировано, в то время как хранение и экспорт железа за счет повышения

синтеза ферритина и ферропортина могут быть улучшены [37, p.27]. В условиях высокого содержания железа синтез ферритина и рецептора трансферрина является следствием отсутствия связывания IRP с IRE. Таким образом, IRP-опосредованная регуляция быстро восстанавливает физиологический уровень железа при его дефиците, а также при избытке.

В исследованиях *in vitro* and *in vivo* показано, что оксид азота и пероксид водорода, которые образуются при воспалении, являются потенциальными IRP1 регуляторами, что опосредуется через разборку Fe-S кластера IRP1. Также установлено, что оксид азота и супероксиданион могут индуцировать подавление активности IRP1 на уровне структуры белка. Что влияет на связывание IRP1 с IREs [44, p.69].

В последнее время обсуждается участие фактора инициации эукариот 4F (eIF4F) в регуляции сигнального пути IRP-IRE [46].

Еще одним белком, ответственным за ограничение абсорбции железа в кишечнике, является HFE. Это трансмембранный белок семейства главного комплекса гистосовместимости класса 1. HFE связывает трансферриновые рецепторы, тем самым блокируя возможность присоединения трансферрина, что лимитирует доставку железа тканям [47].

Наиболее часто клетки используют железо для синтеза гема и железо-серных кластеров. Механизм внутриклеточного транспорта железа в митохондрии до конца не ясен. При изучении внутриклеточного транспорта железа в эритроидных клетках была сформулирована гипотеза «поцелуй и беги» ('kiss and run'), согласно которой происходит прямая поставка железа из эндосомы в митохондрию при их непосредственном контакте [48, 49]. Для других клеток обсуждается другой механизм: высвобождение железа в цитозоль и последующий транспорт в митохондрию. Предполагается, что цитозольные глутаредоксины (Grx3 и Grx4) играют важную роль в распознавании и транспорте железа в митохондрии. Перенос железа в митохондрию осуществляет белок-транспортер митоферрин, который располагается на внутренней мембране митохондрий [50]. Высказано мнение, что оборот железа в митохондриях регулируют два транспортера – белки митоферрин 1 и митоферрин 2 [51].

Синтез гема изучен достаточно подробно. Уточнен механизм переноса гема через митохондриальные мембраны в цитозоль – с участием белков-транспортеров семейства ABC и транспортера SLC25A39 [52, 53]. Получены данные о синтезе железо-серных кластеров. Митохондриальные белки Isu1/2 и Isa1/2 образуют скэффолд на ранних этапах синтеза железо-серных кластеров. Цистеин десульфураса в комплексе с белком ISD11 генерируют элементарную серу, тогда как железосвязывающий белок фратаксин рассматривается в качестве донора железа. Помимо этих белков в созревании железо-серных кластеров участвуют митохондриальные белок Grx5 и транспортер Abcb7. В настоящее время интенсивно изучаются и другие белки, участвующие в образовании железо-серных кластеров в цитозоле [54-56].

При избыточном содержании железа клетки выводят его с помощью ферропортина. Избыток гема выводится из клетки с помощью белка – экспортера гема FLVCR [57]. Кроме того, клетки могут запасать железо в цитозоле в составе белка ферритина. Ферритин состоит из 24 тяжелых (H) и легких (L) цепей, его пространственная похожа на раковину с полостью, которая и представляет пространство для хранения 4500 ионов Fe^{3+} в форме оксигидроксид фосфата железа [58]. Железо поступает в ферритин при участии белка PCBP1, который работает как своего рода шаперон. Включение железа в холо-ферритин катализируют H-цепи ферритина, обладающие феррооксидазной активностью, тогда как L-цепи ферритина обеспечивают центр нуклеации [59]. Железо в составе ферритина считается биодоступным и может быть использовано для нужд клетки.

Мобилизация железа происходит в ответ на уменьшение лабильного пула железа и/ или снижение обеспечения кислородом. Обсуждается два механизма мобилизации железа из ферритина: деградация ферритина в лизосомах и в протеасомах. [60- 62]. Первый механизм связан с транспортом ферритина в лизосомы путем аутофагии, деградацию белка и растворение ядра гидроксида железа. Высказано мнение, что по лизосомальному пути происходит деградация богатого железом ферритина. Протеосомный механизм деградации ферритина не сопровождается высвобождением железа. По данному механизму утилизируются нефункциональные молекулы ферритина, не содержащие железо [63, 64].

В лизосомах ферритин разрушается катепсинами; нанокристаллы ферригидрата растворяются в лизосомальной жидкости с последующим восстановлением глутатионом, аскорбатом и т.д. Fe^{2+} связывается с белками, включая неразрушенный ферритин и, возможно, Hsp70 и металлотионеин. Fe^{2+} транспортируется в цитозоль путем облегченной диффузии с участием дивалентного транспортера металлов-1. В зависимости от типа клеток в качестве транспортеров Fe^{2+} могут выступать и другие белки. В цитозоле Fe^{2+} включается в лабильный пул железа, связываясь с потенциальными шаперонами, которые пока не идентифицированы. В зависимости от потребности Fe^{2+} из лабильного пула могут транспортироваться в митохондрии для синтеза гема или Fe-S кластеров. Кроме того, при участии транспортера ферропортина Fe^{2+} могут экспортироваться через плазматическую мембрану во внеклеточную жидкость и кровь, где связываются с белком трансферрином. Железо в комплексе с трансферрином чаще всего направляется в клетки костного мозга, но могут также транспортироваться в другие клетки [65-67]. В то же время высказаны мнения о существовании механизмов восстановительной мобилизации катионов железа из ферритина при участии различных восстановителей, включая мононуклеотид флавина, аскорбат, супероксид и т.д. [68, 69]. Внутриклеточное железо также может включаться в состав гемосидерина, состоящего из продуктов деградации ферритина и кластеров оксида железа.

В качестве перспективных направлений исследования являются детальное изучение сигнальных механизмов, ведущих к активации

гепсидина. Актуальным направлением является определение и изучение регуляторных взаимосвязей между системным и клеточным метаболизмом железа. Также остается до конца не изученными механизмы транспорта железа через мембраны внутриклеточных органелл. Исследования в этом направлении имеют не только биологическое, но медицинское значение. Так, ось гепсидин-ферропортин позиционируется как привлекательная мишень для разработки лекарств для лечения анемии.

1.2 Распространенность, патогенез, диагностика и лечение анемии хронических заболеваний у беременных женщин

Анемия беременных (АБ) является одной из наиболее важных проблем здравоохранения во всем мире, поскольку анемия увеличивает вероятность выкидышей, преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода, а также повышает риск летального исхода у беременных женщин [70, 71].

Следует отметить, что данные о частоте анемии беременных вариабельны. Наиболее высокая частота АБ наблюдается в Индии, Африке, странах Юго-Восточной Азии. Низкая частота АБ зафиксирована в Западной Европе и США [72].

В настоящее время, по данным ВОЗ, железодефицитные состояния являются наиболее распространенной патологией во всем мире после ОРВИ [73].

Ряд исследователей считают, что в зависимости от этиологического фактора ведущим типом АБ является железодефицитная анемия (ЖДА), хотя единого мнения о частоте встречаемости ЖДА нет. Так, по данным М. М. Шехтмана, у 9 из 10 беременных женщин с уровнем Hb < 110 г/л развивается ЖДА [74]; есть данные о том, что ЖДА выявляется у 90% беременных женщин с анемией [75].

По мнению других исследователей, частота встречаемости ЖДА у беременных женщин с анемией варьирует от 75% [76] до 54 % [77].

В то же время в более ранних исследованиях было показано, что частота истинной ЖДА во время беременности не превышала 30%. По данным российских ученых [78], истинная ЖДА составляет менее 50% от числа анемий, выявленных в процессе беременности. По всей вероятности, такие расхождения связаны с тем, в каком триместре диагностировано ЖДА, поскольку частота развития ЖДА возрастает к III триместру беременности. Другой причиной являются различные алгоритмы диагностических подходов к выявлению ЖДА. В любом случае, эти данные доказывают, что дефицит железа не является единственной причиной развития АБ, что следует учитывать при диагностике и лечении этого заболевания.

Другим видом анемии являются анемии хронических заболеваний или анемии хронического воспаления. АХЗ часто сопровождают хронические инфекционные, неинфекционные заболевания, ревматические болезни, хроническую почечную недостаточность и т.д. По данным литературы, по распространенности АХЗ занимает второе место после ЖДА [79].

АХЗ – это нормоцитарная гипохромная анемия, сопровождающая различные воспалительные заболевания. В патогенезе различают угнетение эритропоэтина и/или повышение гепсидина, что снижает выработку гемоглобина и перераспределяет железо с эритропоэза на моноцитарно-макрофагального звено.

Общепризнанной единой классификации анемий в настоящее время нет.

Предлагается разделить анемии на 3 группы:

1. «Дефицитные» анемии, связанные с недостаточностью железа (включая постгеморрагические) или витамина В12 (иногда – фолиевой кислоты);

2. Анемия хронических заболеваний сопровождает длительно текущие опухолевые, инфекционно-воспалительные и аутоиммунные заболевания;

3. «Гематологические» анемии (включая анемии у больных гемобластозами и гемолитические), связанные с недостаточностью костного мозга или повышенным разрушением клеток красной крови [80]. В соответствии с МКБ 10-го пересмотра учитывают следующие формы анемий, связанных с хроническими заболеваниями: D63и D63.8 анемия при хронических болезнях, классифицированных в других рубриках; D63.0 анемия при новообразованиях (C00+).

Предложена классификация и самой анемии хронических заболеваний [81]. Анемии при хронических воспалительных болезнях (инфекции, коллагеноза, опухоли), анемии при почечной недостаточности, при эндокринных болезнях, анемии при заболеваниях печени, легких, желудочно-кишечного тракта. АХЗ при разных воспалительных заболеваниях имеют некоторые особенности течения.

Клинические ситуации, ассоциирующиеся с АХЗ: острые и хронические инфекции – вирусные, включая ВИЧ, бактериальные, паразитарные, грибковые; опухоли – гемобластозы, солидные опухоли; аутоиммунные заболевания – ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие заболевания соединительной ткани, васкулиты, саркоидоз; хронические воспалительные заболевания кишечника; хронические заболевания почек, эндокринная патология; заболевания печени; хронические невоспалительные заболевания – тяжелая травма, термические ожоги; смешанные заболевания – алкогольный цирроз печени, недостаточность кровообращения, тромбозы, ишемическая болезнь сердца [82]. Основным патогенетическим механизмом при АХЗ считается перераспределение железа в клетках макрофагальной системы, активирующейся при различных воспалительных или опухолевых процессах.

И.Г. Фоминой предложено классифицировать АХЗ на несколько групп: анемия при хронических воспалительных болезнях (инфекции, болезни соединительной ткани, злокачественные новообразования); анемии при почечной недостаточности; анемии при эндокринных болезнях; анемии при болезнях печени [83].

В настоящее время обсуждают механизмы развития АХЗ, связанные с действием провоспалительных цитокинов, эффектами гепсидина, снижением синтеза эритропоэтина, торможением эритропоэза и сокращением продолжительности жизни красных клеток [79, с. 153; 84-87]. При воспалительных, инфекционных заболеваниях вследствие активации иммунных клеток наблюдается увеличение синтеза ряда провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6, который, в свою очередь, оказывает выраженное супрессивное действие на образование эритропоэтина в почках и печени, что приводит к развитию анемии. Рядом исследований показано снижение содержания эритропоэтина у больных АХЗ [88]. Интерлейкины также оказывают подавляющий эффект на эритропоэз. Механизмы нарушения эритропоэза при АХЗ достаточно разнообразны [89].

Прежде всего, следует выделить проапоптотические эффекты интерферонов- γ и - α , фактора некроза опухолей α и интерлейкина 1 на клетки-предшественники эритропоэза. Под влиянием указанных цитокинов снижается экспрессия рецепторов к эритропоэтину и подавляется синтез самого эритропоэтина. В совокупности это приводит к лимитированию доступности железа для эритропоэза и его подавлению [90].

Также высказано мнение, что острофазные белки обладают способностью образовывать комплексы с трансферрином, что лимитирует доставку железа к эритроидным клеткам-предшественникам, что приводит к подавлению их пролиферации и дифференцировки. Определенное влияние на нарушение эритропоэза оказывает и дефицит витаминов В12 и фолиевой кислоты. Интерлейкин 6, ИЛ-22 и активин В индуцируют синтез гепсидина [85, р.1018; 86, с. 78; 87, с. 38].

Избыток гепсидина приводит к нарушению метаболизма железа и его перераспределению. Гепсидин приводит к задержке железа в гепатоцитах, энтероцитах и мононуклеарных фагоцитах. Реализация этого механизма осуществляется за счет связывания гепсидина с транспортером железа – ферропортином [91; 92]. Синтез гепсидина ингибируется эритроферроном, который синтезируется пролиферирующими эритроидными клетками-предшественниками [87, с. 46].

Помимо гепсидина цитокины оказывают супрессирующий эффект на синтез эритропоэтина. Высказана точка зрения об опосредованном эффекте интерлейкина 1 и фактора некроза опухолей α через индукцию избыточного образования реакционноспособных агрессивных активных форм кислорода и азота, которые оказывают деструктивный эффект на клетки-продуценты эритропоэтина. Также предполагается, что эти активные формы кислорода также ингибируют экспрессию эритропоэтина и индуцированные эритропоэтином факторы транскрипции [84, р.7; 93; 94]. В этой связи не ясно, с чем связана высокая селективная чувствительность указанных клеток-продуцентов к действию агрессивных радикалов.

Оценка состояния обмена железа учитывается при постановке диагноза АХЗ. Другим диагностическим признаком является длительно текущее хроническое заболевание инфекционно-воспалительной, аутоиммунной или

опухолевого этиологии. У больных АХЗ содержание ферритина в сыворотке крови находится либо в пределах нормы, либо повышено (из-за воспалительного процесса). Уровни сывороточного железа и трансферрина находятся либо в пределах нормы, либо снижены. Такой показатель, как насыщение трансферрина у больных с АХЗ, уменьшен, тогда как уровень растворимого рецептора трансферрина находится в пределах нормы. Показатель отношения рецептора трансферрина к логарифму ферритина снижен (<1). Также в случае АХЗ рекомендуется определять в сыворотке крови уровень С-реактивного белка и интерлейкина 6 [95].

После верификации диагноза АХЗ следующим этапом является определение типа дефицита железа (абсолютное или функциональное). АХЗ с абсолютным дефицитом железа наблюдается у больных с кровопотерями. В этом случае у больных АХЗ с абсолютным дефицитом железа наблюдаются повышенные уровни растворимого рецептора трансферрина и самого трансферрина при снижении насыщения трансферрина; уменьшение концентрации железа и ферритина в сыворотке крови больных. Кроме этого, у больных АХЗ с абсолютным дефицитом железа наблюдается снижение как количества гипохромных эритроцитов и ретикулоцитов, так и содержания гемоглобина в эритроците и среднего объема эритроцита. Показатель отношения рецептора трансферрина к логарифму ферритина > 3 . [96]. Представляется перспективным для диагностики АХЗ с истинным дефицитом железа определять концентрацию гепсидина и эритроферрона.

При лечении ЖДА ранее всего следует подтвердить железodefицитный характер анемии, определив феррокинетические и гематологические показатели. Применение с целью коррекции ЖДА только диеты, которая состоит из богатых железом продуктов питания, недостаточно. Обязательным является применение витаминно-минеральных комплексов и препаратов железа. При ЖДА тяжелой и средней степени может быть назначен рекомбинантный эритропоэтин в срок после 20 нед. беременности, также в сочетании с препаратами железа. Применение железа парентерально необходимо только в особых случаях [73, с. 11].

В настоящее время лечение анемий беременных в Республике Казахстан проводится согласно клиническому протоколу диагностики и лечения «Анемия беременных», утвержденному на заседании Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан протокола № 23 от 12 декабря 2013 года [19].

Схематично лечение ЖДА, осложняющей беременность, роды и послеродовый период, можно представить следующим образом:

1. При уровне гемоглобина свыше 110 г/л на амбулаторном этапе проводится профилактическая терапия, которая включает в себя прием препаратов – железо (III)-гидроксид полимальтозный комплекс или сульфата железа двухвалентного в дозе 60 мг в день, в случае латентного дефицита железа, многоплодной беременности, отягощенном в плане анемии анамнезе, а так же прием фолиевой кислоты в дозе 400-500 мг ежедневно в случае

выявленного дефицита фолиевой кислоты, предшествующей фолиеводефицитной анемии;

2. При уровне гемоглобина 109-90 г/л, гематокрита 27-32% назначается комбинация препаратов, а также диета, включающая богатые железом продукты (говяжий язык, мясо кролика, курица, белые грибы, гречневую или овсяную крупы, бобовые, какао, шоколад, чернослив, яблоки). Из препаратов железа в данном случае используются солевые, полисахаридные соединения двухвалентного железа, железо III гидроксид полимальтозный комплекс в суммарной суточной дозе 100 мг (пероральный прием) в течение 1,5 месяцев с контролем общего анализа крови 1 раз в месяц, при необходимости продление курса лечения до 3 месяцев. В комбинации с аскорбиновой кислотой по 2 драже 3 раза в день на протяжении 2 недель.

3. При уровне гемоглобина ниже 69 г/л, эритроцитов менее $1,5 \times 10^{12}$ /л, гематокрита менее 23% необходимо проведение консультации гематолога. В данном случае используют стандартные дозировки солевых или полисахаридных соединений двухвалентного железа или железо (III) гидроксид полимальтозный комплекс. А также, дополнительно к проводимой ранее терапии, назначается железо III гидроксид сахарозный комплекс (200 мг/10 мл) внутривенно через день один раз в сутки или внутримышечно с индивидуальным подбором курса в зависимости от гематологических показателей. На время парентерального применения препаратов железа прием пероральных препаратов железа временно прекращают. Контроль показателей общего анализа крови проводится 1 раз в 5 дней.

4. При нормализации уровня гемоглобина более 110 г/л и гематокрита более 33% назначаются комбинации препаратов солевых или полисахаридных соединений двухвалентного железа или железо III гидроксид полимальтозный комплекс 100 мг 1 раз в неделю в течение 1 месяца. Контроль уровня гемоглобина проводится 1 раз в месяц. Аскорбиновая кислота по 2 драже 3 раза в день в течение 2 недель (неприменимо при патологии со стороны ЖКТ – эрозии и язвы пищевода, желудка), фолиевая кислота по 1 таблетке 2 раза в день в течение 2 недель.

5. При уровне гемоглобина менее 70 г/л показано стационарное лечение в гематологическом отделении (срок до 30 недель), в случае исключения острой гинекологической или хирургической патологии, после 30 недель отделение патологии (роддома, центры акушерства и перинатологии). Обязательный предварительный осмотр гинеколога и хирурга. В случае выраженного анемического и циркуляторно-гипоксического синдромов показано проведение гемотрансфузии лейкофильтрованной эритроцитарной взвеси, дальнейшие трансфузии строго по абсолютным показаниям, согласно Приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 июля 2012 года № 501 «О внесении изменений в приказ и. о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 6 ноября 2009 года № 666 «Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, хранения, реализации крови и ее компонентов, а также Правил хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов» [97]. В предоперационном периоде в

целях скорейшей нормализации гематологических показателей трансфузия лейкофильтрованной эритроцитарной взвеси, согласно приказу № 501. Железо III гидроксид сахарозный комплекс (100 мг/5 мл) внутривенно через день согласно расчету по инструкции и под контролем гематологических показателей. В 1 и 2 триместрах – при угрозе для жизнедеятельности плода и матери трансфузия лейкофильтрованной эритроцитарной взвеси, дальнейшие трансфузии строго по абсолютным показаниям. В 3 триместре, предродовом периоде в целях скорейшей нормализации гематологических показателей возможна трансфузия лейкофильтрованной эритроцитарной взвеси, желательное повышение уровня гемоглобина к родам свыше 90 г/л. В раннем послеродовом периоде железо III гидроксид сахарозный комплекс (100 мг/5 мл) или железо III карбоксимальтозат (100 мг/2мл) внутривенно через день № 7 (продолжительность курса зависит от уровня гемоглобина, данных ферритина, индивидуальных особенностей) под контролем гематологических показателей. Контроль на 7 сутки терапии, 2 раза в неделю.

6. В послеродовом периоде в случае кровотечения и падении уровня гемоглобина менее 70 г/л, выраженном циркуляторно-гипоксическом синдроме заместительная терапия компонентами крови по аналогичной схеме.

Следовательно, алгоритм лечения ЖДА у беременных расписан достаточно подробно и детально. Вместе с тем клинический протокол не содержит алгоритма диагностики и лечения АХЗ у беременных.

1.3 Метаболические нарушения при анемиях беременных

У беременных женщин зафиксировано изменение показателей окислительного метаболизма: снижение активности супероксиддисмутазы в эритроцитах и тиолов в плазме крови при повышении активности церулоплазмينا по сравнению с небеременными женщинами. В плазме крови беременных женщин возрос уровень диеновых конъюгатов, а также продуктов перекисного окисления, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой. Установлено, что максимальное увеличение концентрации первичных и вторичных продуктов перекисного окисления достигалось во втором триместре беременности, тогда как к третьему триместру уровень этих метаболитов снижался. Высказано мнение, что при беременности источником активных форм кислорода, индуцирующих перекисное окисление липидов, являются митохондрии плаценты [98, 99].

Исследования, посвященные метаболическим нарушениям при АХЗ, в основном, касаются обмена железа. Установлено, что АХЗ сопровождается гипоферремией, некоторым снижением трансферрина в крови и повышением ферритина как в крови, так и в органах и тканях. Проводятся исследования влияния медиаторов воспаления на развитие анемического синдрома. Так, исследованием Т. S. Prokhorenko et al. [100] установлено, что содержание С-реактивного белка в сыворотке крови беременных с АХЗ было достоверно выше, чем у женщин с ЖДА. Уровень гепсидина в крови беременных женщин с ожирением и с АХЗ достоверно превышал не только значение

контроля, но и таковые у женщин групп сравнения (беременные с ожирением и ЖДА, беременные с ожирением). Обнаружена достоверная корреляционная связь между уровнем С-реактивного белка и гепсидином ($r=0,733$) и интерлейкином-6 ($r=0,679$) в крови беременных с ожирением и АХЗ. В крови беременных с ожирением и ЖДА корреляционной зависимости не наблюдалось. По мнению авторов исследования, сочетание ожирения и гестационного сахарного диабета является риском развития АХЗ у беременных женщин.

А. В. Сорокина [75, с. 135] выделяет следующие метаболические причины развития анемии при беременности: изменение гормонального баланса во время беременности, в частности, увеличение количества эстрадиола, индуцирующего угнетение эритропоэза; дефицит ряда витаминов (В12, фолиевой кислоты), микроэлементов (кобальта, марганца, цинка, никеля), гипоксия, повышенный расход железа, иммунологические изменения и т.д.

Одним из патогенетических механизмов, сопровождающих развитие анемии, является окислительный стресс [101].

Анализ данных литературы показал, что имеются исследования характера и направленности изменения показателей окислительного стресса при железодефицитной анемии [102-104], гемолитической анемии [105].

Ряд исследований посвящен роли окислительного стресса серповидно-клеточной анемии. Показано, что в эритроцитах крови больных с серповидно-клеточной анемией снижена активность системы антиоксидантной защиты при увеличении активности ксантиноксидазы и NADPH оксидазы, при повышении аутоокисления гемоглобина, что ведет к усилению генерации активных форм кислорода. Окислительный стресс приводит к дисфункции/активации артериолярных и венотических эндотелиальных клеток, что, в свою очередь, индуцирует нарушение вазомоторной функции и адгезии эндотелиальных клеток [106, 107]. В исследовании А. I. Alsultan et al. показано, что в эритроцитах крови больных серповидно-клеточной анемией на фоне снижения активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиопероксидазы возрос уровень малонового диальдегида и карбонильных производных белков по сравнению с показателями контроля. В то же время в сыворотке крови больных наблюдалось повышение уровня глюкозы натощак, ферритина, инсулина и НОМА-IR. Выявлена достоверная корреляция между сывороточным ферритином, малоновым диальдегидом и карбонильными производными белков и содержанием глюкозы, инсулина и НОМА-IR. По мнению авторов, повышение содержания ферритина и продуктов окислительного стресса участвуют в развитии инсулинорезистентности у больных серповидно-клеточной анемией [108]. Кроме эритроцитов при серповидно-клеточной анемии окислительному стрессу подвержены тромбоциты и полиморфноядерные нейтрофилы [109].

Установлено, что гипохромные эритроциты крови при ЖДА более подвержены окислительному стрессу. Также отмечено снижение синтеза

каталазы и пероксидазы у больных с ЖДА, что также вносит свой вклад в развитие окислительного стресса [110].

В исследовании N. Chaudhary et al. показано, что сыворотке крови больных с ЖДА содержание антиоксидантов (альбумин, мочевая кислота и билирубин) было ниже, чем в контроле, тогда как общий уровень пероксидов был, наоборот, выше. По мнению авторов исследования, окислительный стресс вносит свой вклад в повышения риска перехода тяжелой анемии к летальному исходу [111].

Установлено увеличение перекисного окисления липидов (диеновых конъюгат, карбонильных производных и малонового диальдегида) в плазме крови беременных женщин с ЖДА [112]. Синхронно с ростом продуктов ПОЛ наблюдалось снижение активности ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутаза, каталазы и глутатионпероксидазы. Синхронно снижению активности ферментов антиоксидантной защиты наблюдалось уменьшение концентрации неферментативного антиоксиданта восстановленного глутатиона, а также витаминов С, Е и А. Для ряда показателей, характеризующих систему ПОЛ-АОЗ, обнаружена зависимость от степени тяжести ЖДА. Также была выявлена положительная корреляционная зависимость между концентрациями гемоглобина, ферритина и активностью каталазы [113-117].

У беременных пациенток с ЖДА наблюдалась интенсификация перекисного окисления в крови после лечения препаратами железа и добавления витамина С [118].

В то же время при АХЗ исследования окислительного стресса немногочисленны. Так, главным образом, проводилось изучение окислительного стресса у больных с хроническими болезнями почек, сопровождающихся развитием анемии [119, 120]. Интерпретация полученных результатов затруднена, поскольку авторы не указывают вид анемии.

При АХЗ у беременных исследования окислительного стресса носят единичный характер. Следует привести результаты по изучению интенсивности хемилюминесценции плазмы крови, которые показали снижение суммарной антиоксидантной защиты у беременных с АХЗ и выявили отличия в степени интенсивности данного явления при АХЗ и ЖДА [14, с. 28]. Отсутствуют исследования направленности изменения окисленных белков, так и показателей перекисного окисления в плазме крови и эритроцитах беременных с АХЗ [121].

По нашему мнению, исследование окислительного стресса в крови беременных женщин с АХЗ следует проводить с учетом нозологии хронических воспалительных заболеваний, а также сроков их манифестации (до беременности или во время беременности), что и послужило одной из задач нашего исследования.

В последнее время в качестве одного из ведущих факторов, индуцирующих нарушение процессов окислительного метаболизма, рассматривается изменение катаболизма пуринов. Проведено исследование

интермедиатов катаболизма пуринов в ликворе беременных женщин. Показано, что развитие преэклампсии и HELLP-синдрома сопровождается увеличением содержания аденина, гуанина, гипоксан аденина, гуанина, гипоксантина и мочевой кислоты. Синхронно в крови женщин с патологией беременности обнаружено увеличение содержания малонового диальдегида [122].

Более подробно изучено изменение содержания конечного продукта катаболизма пуринов – мочевой кислоты. Было показано, что гиперурикемия коррелирует с тяжестью преэклампсии [123, 124]. При преэклампсии образование мочевой кислоты сопряжено с генерацией активных форм кислорода. Также при этой патологии беременности отмечено увеличение субстратов для синтеза мочевой кислоты – ксантина и гипоксантина [125]. Высказано мнение, что источником пуринов для образования мочевой кислоты являются поврежденные или погибшие клетки трофобласта. Также показана взаимосвязь между окислительным стрессом, воспалением и гиперурикемией при преэклампсии [126].

У беременных женщин с артериальной гипертензией обнаружено повышение мочевой кислоты. Авторами исследования высказано мнение, что мочевая кислота выполняет функцию хелатора железа при беременности [127].

По мнению S. A. Vainbridge, J. M. Roberts, повышение уровня мочевой кислоты в крови женщин с высоким риском преэклампсии является самостоятельным патогенетическим фактором развития преэклампсии, поскольку мочевая кислота обладает способностью стимулировать воспаление, окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию [128-130].

Исследованиями K. Watanabe et al. показано увеличение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови беременных женщин с ранними и поздними проявлениями преэклампсии. Уровень гипоксантина превышал таковой контроля в плазме крови беременных с ранними проявлениями преэклампсии, тогда как у беременных с поздними проявлениями преэклампсии такового повышения не наблюдалось. Концентрация гипоксантина и мочевой кислоты коррелировала с уровнем дериватов реактивных метаболитов кислорода в крови беременных женщин с ранними и поздними проявлениями преэклампсии. По мнению авторов исследования, мочевая кислота и гипоксантин могут ухудшать эндотелиальную функцию у беременных женщин с ранними проявлениями преэклампсии [131].

D. H. Kang et al. высказали гипотезу, что гиперурикемия играет определенную роль в развитии гипертензии и повреждении почек у беременных женщин [132].

Проведено исследование уровня ксантина и мочевой кислоты в плазме крови женщин с физиологической беременностью и беременностью, осложненной гестационным сахарным диабетом. Показано, что уровень мочевой кислоты был выше у женщин с прегестационным ожирением и у женщин, которым требовался инсулин во время беременности. Уровень ксантина был выше в крови женщин с гестационным диабетом. Обнаружены

положительные корреляции между содержанием мочевой кислоты и ксантина и такими показателями, как индекс массы тела и уровень гликемии. Уровень мочевой кислоты был выше у женщин с измененным глюкозотолерантным тестом [133].

Более подробно изучено изменение содержания конечного продукта катаболизма пуринов – мочевой кислоты. Было показано, что гиперурикемия коррелирует с тяжестью преэклампсии [134, 135]. При преэклампсии образование мочевой кислоты сопряжено с генерацией активных форм кислорода. Также при этой патологии беременности отмечено увеличение субстратов для синтеза мочевой кислоты – ксантина и гипоксантина [136]. Высказано мнение, что источником пуринов для образования мочевой кислоты являются поврежденные или погибшие клетки трофобласта. Также показана взаимосвязь между окислительным стрессом, воспалением и гиперурикемией при преэклампсии [137].

Другим направлением является исследование внеклеточных нуклеиновых кислот. Первоначально были получены данные о том, что в крови беременных женщин наряду материнской присутствует внеклеточная фетальная ДНК [138]. В более позднем исследовании было показано, что уровень внеклеточной фетальной ДНК возрастает в крови у беременных женщин, осложненных трисомиями плода по 13 и 21 хромосомам. Также уровень фетальной ДНК повышен у женщин с преэклампсиями. Полагают, что источниками фетальной ДНК являются плацента и клетки крови плода [139, 140].

Было предложено использовать определение внеклеточной фетальной ДНК в плазме крови матери как маркер развивающихся осложнений беременности [141, 142].

Показано, что определение внеклеточной фетальной ДНК в плазме крови матери во втором триместре беременности является дополнительным показателем для диагностики анеуплоидии [143]. В то же время, по мнению других авторов, определение внеклеточных фетальных ДНК в крови матери для выявления хромосомных аномалий можно проводить и в первом триместре беременности [144]. Обнаружена положительная корреляция между массой тела и содержанием внеклеточных нуклеиновых кислот в крови беременных женщин во втором триместре и в конце беременности [145].

В недавнем исследовании В. Konečná et al. показано, что в период беременности внеклеточные нуклеиновые кислоты имеют разное происхождение (материнское и плацентарное). Более высокий уровень фетальных внеклеточных нуклеиновых кислот наблюдался в крови женщин с осложненным течением беременности. Источником фетальных нуклеиновых кислот являются клетки трофобласта. Внеклеточные нуклеиновые кислоты присутствуют в свободном состоянии, связанные с нуклеосомными гистонами, и в составе внеклеточных везикул. Внеклеточные ДНК и РНК могут индуцировать иммунный ответ путем активации специфических рецепторов. Высказано предположение, что при тяжелых осложнениях

беременности, например, при преэкламсии, гестационном диабете и т.д. внеклеточная фетальная ДНК запускает продукцию провоспалительных цитокинов, что вызывает клеточный и гуморальный иммунный ответ, хотя не ясно, являются ли внеклеточные нуклеиновые кислоты причиной или следствием осложнений беременности [17, р. 36]. Анализ данных литературы показал, что при хронических воспалительных заболеваниях и при АХЗ не изучен уровень внеклеточных нуклеиновых кислот, что и послужило одной из задач нашего исследования.

Самостоятельным направлением в нашем исследовании явилось изучение и оценка влияния ферротерапии на окислительный метаболизм и внеклеточные нуклеиновые кислоты, а также на катаболизм пуринов в крови у беременных с АХЗ, так, анализ литературы показал отсутствие исследований по данному направлению.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика обследованных групп

Проведено обследование 147 беременных женщин на сроке беременности от 28 до 40 недель на базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НАО «Медицинский университет Караганды» – «Регионального акушерско-гинекологического центра» г. Караганды и Областной клинической больницы. Возраст беременных составил от 23 до 38 лет. Все беременные женщины были проконсультированы. Обследование беременных проводилось при поступлении в акушерский стационар. Этическое одобрение исследования было выдано Комитетом по биоэтике Карагандинского государственного медицинского университета, протокол № 126 от 10.05.2017 года. Все участники исследования были информированы о целях исследования и подписывали письменное информированное согласие.

Критериями невключения в исследование явились острые или обострения хронических заболеваний печени (гепатиты), сердечно-сосудистой системы, аллергические состояния и тяжелые формы гестозов, хронические инфекционные заболевания: ВИЧ-инфекция, бруцеллез, туберкулез, заболевания желудочно-кишечного тракта в острой стадии, а также беременные женщины, не давшие своего согласия на обследование. В исследование не включались беременные с железодефицитной анемией, с гематурией.

У беременных женщин исключались анемии другого генеза. Железодефицитная анемия исключалась на основании нормального уровня сывороточного железа (более 12 мкмоль/л), нормального уровня ферритина (33-40 ммоль/л) и ОЖСС (55-60 ммоль/л). Гемолитическая анемия исключалась на основании нормального уровня ретикулоцитов в крови (1-2%). Постгеморрагическая анемия исключалась на основании анамнеза и нормального показателя гематокрита на момент проведения обследования.

У беременных женщин исключались анемии другого генеза: железодефицитная, гемолитическая, В12-дефицитная, постгеморрагическая.

Для верификации железодефицитной анемии использовались следующие критерии: наличие сидеропенического синдрома, снижение уровней сывороточного железа и ферритина, повышение ОЖСС [146].

Для выявления гемолитической анемии учитывалось наличие ретикулоцитоза, прямой гипербилирубинемии.

В12-дефицитная анемия диагностировалась при наличии гастроэнтерологического, неврологического синдромов, макроцитарной, гиперхромной анемии, гиперсегментации нейтрофилов, снижения витамина В12 в сыворотке крови.

Постгеморрагическая анемия устанавливалась на основании анамнеза и нормального показателя гематокрита на момент проведения обследования. Для диагностики АХЗ нами был разработан новый диагностический алгоритм:

- 1) уровень гемоглобина в крови менее 110 г/л;

- 2) уровень железа в сыворотки крови более 10 ммоль/л; нормальные или повышенные показатели ферритина сыворотки;
- 3) уровень ретикулоцитов 1-2%.
- 4) величина СОЭ более 15 мм/ч, количество лейкоцитов в крови более 9×10^9 /л, количество тромбоцитов более 320×10^9 /л или менее 180×10^9 /л;
- 5) наличие в анамнезе хронического заболевания с обострением в текущую беременность (пиелонефрит, бронхит, дерматит, фарингит, холецистит, панкреатит, эрозия шейки матки, хронические вирусные инфекции (цитомегаловирусная, герпетическая инфекции, и др.).

Новый диагностический алгоритм защищен свидетельством о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом, № 7321 от 27 декабря 2019 г.

Обследованные беременные женщины разделены на 3 группы.

I группа (52 женщины) имели в анамнезе до текущей беременности хронический пиелонефрит. В общем анализе мочи на момент исследования у всех женщин наблюдались выраженная лейкоцитурия, бактериурия, оксалатурия, протеинурия. Средний возраст пациентов этой группы составил 24,1 (18-36) лет. Средний срок беременности – составил 34,6 (32-41) недель.

Группа была разделена на 2 подгруппы: подгруппу Ia составили 32 женщины, у которых диагностировали анемию хронических заболеваний, подгруппу Ib – 20 женщин, не имеющих анемию.

В подгруппе Ia первую беременность имели 12 (37,5%) женщин, вторую – 6 (18,8%), третью – 8 (25%), четвертую – 2 (6,3%) и пятую и более – 4 (12,5%) женщин.

10 (31,3%) женщин имели на момент исследования гестационную гипертензию, отеки, протеинурию. У 7 из этих 10 женщин УЗИ почек выявило нефроптоз, микролитиаз и мочекаменную болезнь.

13 женщин (40,6%) не имели в анамнезе других воспалительных заболеваний, кроме заболеваний почек и мочевыводящих путей. Остальные женщины имели в анамнезе воспалительные заболевания других органов: у 8 (25%) – органов малого таза (из анамнеза), у 5 (15,6%) – верхних и нижних дыхательных путей (с обострением в течение текущей беременности), у 3 (9,4%) – желчных путей, желудка и поджелудочной железы.

В Ia подгруппе наблюдались признаки выраженного воспалительного процесса: лейкоцитоз выше 9×10^{12} /л – у 21 (65%), СОЭ в пределах 21-55 мм/л – у 32 (у 100%), тромбоциты свыше 320×10^{12} /л – у 10 (31,5%).

В подгруппе Ib первую беременность имели 6 (30%) женщин, вторую – 5 (25%), третью – 5 (25%), и пятую и более – 4 (20%) женщин.

На момент исследования 8 (40%) женщин имели гестационную гипертензию, отеки, протеинурию. У 4 из этих 8 женщин УЗИ почек выявило нефроптоз, микролитиаз и мочекаменную болезнь.

Других воспалительных заболеваний, кроме заболеваний почек и мочевыводящих путей, не имели в анамнезе 5 женщин (25%). Остальные женщины имели в анамнезе воспалительные заболевания других органов: у 5 (25%) – воспаление органов малого таза, у 5 (25%) – воспаление верхних и

нижних дыхательных путей (с обострением в течение текущей беременности), у 5 (25%) – воспаление желчных путей, желудка и поджелудочной железы. У 6 (18,8%) женщин наблюдалось ожирение 1-2 степени.

У женщин с гемоглобином более 120 г/л наблюдались признаки воспалительного процесса: лейкоцитоз выше $9 \times 10^{12}/л$ – у 10 (50%), СОЭ в пределах 21-55 мм/л – у 20 (у 100%), тромбоциты свыше $320 \times 10^{12}/л$ – у 1 (5%) и ниже $160 \times 10^{12}/л$ – у 2 (10%).

II группа (37 женщины) имела во время текущей беременности гестационный пиелонефрит. Эти беременные женщины не имели пиелонефрит в анамнезе, но на момент обследования выявлены признаки воспалительного процесса в мочевыделительной системе – отклонения в общем анализе мочи: лейкоцитурия, протеинурия и бактериурия. Средний возраст пациентов этой группы составил 26,65 (18-39) лет. Средний срок беременности составил 38,4 (30-41) недель.

Группа была разделена на 2 подгруппы: подгруппу Па составили 19 женщин, у которых диагностировали анемию хронических заболеваний, подгруппу Пб – 18 женщин, не имеющих анемию.

В Па подгруппе у 5 пациенток (26,3%) беременность была первая, у 7 пациенток (36,8%) – вторая, у 2 пациенток (10,5%) – третья, у 5 пациенток (26,3%) – четвертая и более.

Наличие хронической вирусной инфекции отмечено у 12 (63%) женщин, у 1 (5,6%) – воспаление верхних дыхательных путей (обострение в течение текущей беременности), у 6 (31,5%) – другие хронические воспалительные заболевания (дерматиты, васкулиты).

В подгруппе Па наблюдались признаки выраженного воспалительного процесса: лейкоцитоз выше $9 \times 10^{12}/л$ – у 14 (73,6%), СОЭ в пределах 21-50 мм/л – у 19 (100%), тромбоциты свыше $320 \times 10^{12}/л$ – у 7 (36,8%), тромбоциты менее $180 \times 10^{12}/л$ – у 2 (10,5%).

В Пб подгруппе у 3 пациенток (16,7%) беременность была первая, у 5 пациенток (27,8%) – вторая, у 2 пациенток (11%) – третья, у 8 пациенток (44,4%) – четвертая и более.

У 11 (61,1%) женщин выявлены воспалительные заболевания органов малого таза (из анамнеза), у 5 (27,8%) – воспаление желчных путей и поджелудочной железы, у 2 (10,5%) – другие хронические воспалительные заболевания (дерматиты, васкулиты).

У женщин подгруппы Пб наблюдались признаки воспалительного процесса: лейкоцитоз выше $9 \times 10^{12}/л$ – у 13 (68,4%), СОЭ в пределах 21-55 мм/л – у 18 (100%), тромбоциты ниже $180 \times 10^{12}/л$ – у 9 (50%).

III группа (58 женщин) сформирована из женщин, которые имели в анамнезе до текущей или во время данной беременности хронический воспалительный процесс внепочечной локализации (фарингит, бронхит, тонзиллит, гастрит, холецистит, панкреатит, эрозию шейки матки, хронические вирусные инфекции), либо на момент поступления в

акушерский стационар имели признаки воспалительного процесса, согласно разработанному нами алгоритму диагностики.

Средний возраст пациентов этой группы составил 24,9 (20-40) лет. Средний срок беременности составил 29,8 (27-41) недель.

Группа была разделена на 2 подгруппы: подгруппу IIIа составили 32 женщины, у которых диагностировали анемию хронических заболеваний, подгруппу IIIб – 26 женщин, не имеющих анемию.

В подгруппе IIIа у 5 пациенток (15,6%) беременность была первая, у 10 пациенток (31,3%) – вторая, у 4 пациенток (12,5%) – третья, у 7 пациенток (21,9%) – четвертая и у 6 (18,8%) – 5 и более беременности. У всех пациенток артериальное давление было в пределах физиологической нормы.

Наличие хронической вирусной инфекции отмечено у 7 (21,9%) женщин, у 18 (50%) – воспалительные заболевания органов малого таза (из анамнеза), у 3 (9,4%) – воспаление верхних дыхательных путей (обострение в течение текущей беременности), у 8 (22,2%) – воспаление желчных путей, желудка и поджелудочной железы (в анамнезе), у 7 (19,4%) – другие хронические воспалительные заболевания (дерматиты, тиреоидиты, васкулиты). У 3 (9,4%) женщин наблюдалось ожирение 2 степени.

В подгруппе IIIа наблюдались признаки выраженного воспалительного процесса: лейкоцитоз выше $9 \times 10^{12}/л$ – у 14 (43,8%), СОЭ в пределах 21-60 мм/л – у 27 (84,4%), тромбоциты свыше $320 \times 10^{12}/л$ – у 12 (37,5%), тромбоциты менее $180 \times 10^{12}/л$ – у 6 (18,8%).

В подгруппе IIIб у 5 пациенток (20%) беременность была первая, у 9 пациенток (36%) – вторая, у 2 пациенток (8%) – третья, у 4 пациенток (16%) – четвертая и у 5 (20%) женщин – пятая и более. У всех пациенток артериальное давление было в пределах физиологической нормы.

Наличие хронической вирусной инфекции отмечено у 6 (23,1%) женщин, у 8 (32%) – воспалительные заболевания органов малого таза (из анамнеза), у 3 (12%) – воспаления верхних дыхательных путей (обострение в течение текущей беременности), у 4 (16%) – воспаления желчных путей, желудка и поджелудочной железы (в анамнезе), у 4 (16%) – другие хронические воспалительные заболевания (дерматиты, тиреоидиты, васкулиты).

В подгруппе IIIб наблюдались следующие признаки выраженного воспалительного процесса: лейкоцитоз выше $9 \times 10^{12}/л$ – у 11 (44%), СОЭ в пределах 21-50 мм/л – у 19 (76%), тромбоциты свыше $320 \times 10^{12}/л$ – у 1 (4%), тромбоциты менее $180 \times 10^{12}/л$ – у 3 (12%).

Иными словами, все беременные женщины основных групп имели АХЗ умеренной (средней) степени тяжести и уровень гемоглобина в диапазоне 109-70 г/л.

54 пациентки с АХЗ, в сроке беременности до 34 недель (19 беременных с АХЗ Ia группы, 15 беременных с АХЗ IIa группы и 20 беременных с АХЗ IIIa группы) на стационарном уровне, и в последующем на амбулаторном, до 1 месяца, получали комбинированный препарат железа «Ферровит» (Сульфат железа безводный 320 мг, аскорбиновая кислота 60 мг,

производство Химфарм, Казахстан) по 1 таблетке 2 раза в день. Лечение анемии назначалось согласно Клиническому протоколу диагностики и лечения анемии беременных №23, утвержденному на заседании Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 12 декабря 2013 года [19].

Контрольную группу составили 14 небеременных женщин, соответствующего возраста, не имеющих на момент обследования клинико-лабораторных признаков какого-либо воспалительного процесса.

2.2 Биохимические методы анализа

Биохимические методы исследования выполнялись на базе биохимической лаборатории кафедры биологической химии и лаборатории коллективного пользования Медицинского университета Караганды.

Забор крови проводили в утренние часы венопункцией, кровь стабилизировали гепарином. Отдельно отбирали кровь в пробирки без антикоагулянта. Биохимические методы исследования проводили не позже чем через час после забора крови. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут, эритроциты отделяли от плазмы и трижды промывали охлажденным физиологическим раствором с последующим центрифугированием. Для определения АОРР использовали сыворотку крови.

В плазме крови и эритроцитах определяли содержание реактивных карбонильных производных белков (С=О), метилглиоксаля (МГ), малонового диальдегида (МДА), катаболитов пуринового обмена, внеклеточных нуклеиновые кислоты и КРФ. В эритроцитах определяли уровень мембраносвязанного гемоглобина (МСГ), в сыворотке крови – содержание АОРР. Все спектрофотометрические измерения проводили на спектрофотометре Arel 303UV (Япония).

Реактивные карбонильные производные белков (РКПБ) и АОРР являются общепризнанными маркерами окислительной модификации белков [147,148].

АОРР образуются в реакциях с участием хлораминов и хлорноватистой кислоты (НОСl) с белками плазмы крови, чаще всего с альбумином, фибриногеном и липопротеинами. АОРР включают в себя дитиозины, пентозидин и другие производные с перекрестными связями. Карбонилирование белков является другим механизмом модификации белков и может быть следствием прямого окисления аминокислотных остатков лизина, аргинина, пролина и треонина или под действием активных форм кислорода, а также в результате реакций с карбонил-содержащими окисленными липидами. Другой путь карбонилирования включает в себя фрагментацию белков, α -амидирование и окисление боковых цепей глутамина [149].

АОРР в плазме крови определяли по общепринятому методу V. Witko-Sarsat et al. [150]. Результаты выражали в нмоль/мл.

РКПБ определяли по хорошо апробированному методу R. L. Levine et al. [151]. Расчет концентрации карбонильных производных белков проводили с учетом коэффициента молярной экстинкции, равном $22,000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, единицы измерения – нмль/мл.

Метилглиоксаль образуется в основном в процессе гликолиза из глицероальдегид-3-фосфата и диоксиацетонфосфата, а также как продукт метаболизма белков и липидов. Утилизация МГ происходит при участии глиоксилазной системы с участием восстановленного глутатиона с образованием Д-лактата. Пенозофосфатный путь также участвует в метаболизме МГ как источник NADPH, который необходим для восстановления окисленного глутатиона [152].

МГ – высокореакционноспособный дикарбонил, который способен образовывать аддукты с белками и нуклеиновыми кислотами, а также есть данные о том, что МГ связан с сигнальными путями, ассоциированными с апоптозом. Имеются также сведения о том, что комплекс ферритин/МГ/лизин способен индуцировать окислительное повреждение ДНК посредством образования активных форм кислорода с участием ионов железа, которые высвобождаются из окислительно модифицированного ферритина [153]. Содержание МГ в крови определяли в реакции с динитрофенилгидразином по модифицированному методу Racker [154]. Результаты выражали в %.

МДА – продукт распада арахидоновой кислоты и других полиненасыщенных жирных кислот, образуется в результате ферментативных и неферментативных реакций. Функции МДА находятся в стадии активного изучения. Известно, что МДА способен работать как сигнальный мессенджер, а также регулировать экспрессию ряда генов. С другой стороны, МДА способен образовывать аддукты с белками и ДНК, что приводит к нарушению их структуры и утрате биологических функций [155]. МДА в плазме крови определяли по методу Коробейниковой З.Н. [156], в эритроцитах – по методу Гончаренко и Латыповой [157]. при расчете использовали коэффициент молярной экстинкции, равный $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Единицы измерения МДА в эритроцитах – мкмль/мл, в плазме – нмоль/мл.

Мембраносвязанный гемоглобин (МСГ) в настоящее время позиционируется как модифицированный белок. Обсуждаются 2 вида связывания МСГ с мембраной эритроцита – обратимое и необратимое. Обратимое связывание гемоглобина с эритроцитарной мембраной рассматривается как физиологическое. Физиологические эффекты МСГ достаточно разнообразны и включают в себя регуляцию метаболизма глюкозы (переключение гликолиза и пентозофосфатного пути), восстановление metHb, поддержание структуры и морфологии красных клеток и т.д. В то же время необратимое связывание гемоглобина с мембраной эритроцита вызывает ряд патологических эффектов, в частности, образование супероксиданиона в примембранной области и активацию перекисного окисления липидов, нарушение структуры и функции белков цитоскелета, нарушение регуляции углеводного обмена и т.д. [158].

Высказано мнение, что ковалентное связывание гемоглобина с мембраной эритроцита происходит в области белка 3 полосы (AE1), что ведет к кластеризации последнего и удаления таких эритроцитов из кровотока. Необратимое связывание гемоглобина с эритроцитарной мембраной рассматривается как следствие окислительного стресса [159].

Определение МСГ проводили по методу З. С. Токтамысовой и Р. Х. Биржановой [160]. Единицы измерения – %.

Также определяли уровень кислоторастворимых предшественников нуклеиновых кислот (КРФ), а также вкДНК и вкРНК. вкНК присутствуют в крови в разных формах: в свободном виде, в составе везикул, а также сорбированы на клетках крови. Происхождение вкНК в крови не ясно. Высказано мнение, что вкНК могут происходить из нескольких источников: в результате клеточной смерти, в процессе созревания эритроцитов и тромбоцитов, а также в результате активной секреции нуклеиновых кислот во внеклеточное пространство. В крови беременных женщин источниками фетальной ДНК являются апоптоз клеток трофобласта, плаценты и гемопоэтические клетки [161].

В плазме крови и эритроцитах регистрировали содержание вкДНК, вкРНК и КРФ по методу Л. И Маркушевой и соавторов [162]. Единицы измерения – мкг/мл.

В плазме крови и эритроцитах определяли содержание свободных пуриновых оснований (аденина и гуанина) и интермедиатов их катаболизма – гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты. Определение проводили путем прямой спектрофотометрии по методике Е. В. Орешникова и соавт. [122, с. 30]. Концентрацию пуриновых оснований выражали в единицах экстинкции (ед.экст.), МК – в мкмоль/л.

В качестве индикатора интенсивности пуринового обмена (ИПО) рассчитывали величину, представляющую собой отношение концентрации гипоксантина к количеству образующихся из него продуктов: ксантина и мочевой кислоты:

$$\text{ИПО} = \frac{[ГК]}{[К] + [МК]} \quad (1)$$

Также вычисляли отношение концентраций [Кс] к [ГКс], характеризующее показатель тяжести гипоксии (ПТГ) [163].

Содержание эритропоэтина в сыворотке/плазме крови определяли методом твердофазного двустадийного иммуноферментного анализа (Вектор-Бест, Россия), выражали в мМЕ/мл.

Содержание гепсидина в сыворотке/плазме крови определяли методом твердофазного двустадийного иммуноферментного анализа (DRG Instruments, Германия), выражали в нг/мл.

2.3 Статистические методы исследования

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием демоверсий программ STATISTICA 7 с учетом вычислительных методов непараметрической статистики, рекомендуемых для изучения значимости различий независимых количественных показателей в малых выборках с ненормальным распределением.

Проверка нормальности распределения проводилась графическим методом по гистограммам и квантильным диаграммам и количественным методом при оценке критерия Колмогорова – Смирнова.

Средние тенденции описывались медианами и квартилями. Статистическая значимость различий с группой контроля и внутри групп с АХЗ (основные группы) и без АХЗ (группы сравнения) оценивалась по критерию Манна – Уитни. Множественные межгрупповые сравнения оценивались по критерию Краскала – Уоллиса. Значимость отличий в группах до и после лечения оценивалась с помощью критерия Вилкоксона.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Сравнительное исследование уровня эритропоэтина и гепсидина в крови беременных с анемией хронических заболеваний и беременных групп сравнения

Было выделено 3 основных группы: в группу Ia были включены беременные с АХЗ, у которых до беременности был диагностирован хронический пиелонефрит; в группу IIa вошли беременные с анемией, у которых во время беременности выявлен гестационный пиелонефрит; группа IIIa была представлена беременными с наличием анемии, у которых были диагностированы воспалительные заболевания внепочечной локализации. Для каждой из групп подобрана группа сравнения – беременные с хроническим пиелонефритом (группа Ib), с гестационным пиелонефритом (группа IIb) и с воспалительными заболеваниями внепочечной локализации (группа IIIb).

Результаты исследования лабораторных показателей в крови беременных женщин с АХЗ и групп сравнения представлены в таблице 1. Из данных таблицы 1 следует, что у беременных с АХЗ всех трех основных групп зафиксировано значимое снижение уровня гемоглобина на 55% ($p=0,000000$) по сравнению с контролем.

У беременных групп сравнения уровень гемоглобина был ниже такового контроля, причем у женщин Ib и IIIb группы отличия от контроля носили достоверный характер ($p=0,007827$; $p=0,006767$).

Сопоставление с данными групп сравнения показало, что у беременных основных групп с АХЗ уровень гемоглобина был достоверно ниже ($p=0,000000$).

Содержание лейкоцитов в периферической крови беременных с АХЗ всех обследуемых групп достоверно превышало таковой контроля ($p=0,000004$; $p=0,000753$; $p=0,000049$, соответственно). Достоверные различия с контролем по этому показателю также зафиксированы и для всех трех групп сравнения ($p=0,000008$; $p=0,000008$; $p=0,000087$). Значимое отличие по этому показателю от группы сравнения зафиксировано только для беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом ($p=0,011666$).

В периферической крови беременных IIa и IIb групп зафиксированы достоверные различия по уровню тромбоцитов ($p=0,00066$). У беременных с гестационным пиелонефритом количество тромбоцитов было достоверно ниже таковых контроля ($p=0,000286$).

Показатели СОЭ у беременных с АХЗ всех основных групп были значимо выше такового контроля ($p=0,000154$; $p=0,000917$; $p=0,001991$). У беременных групп сравнения показатели СОЭ также значимо превышали таковой контроля ($p=0,000781$; $p=0,00095$; $p=0,000648$). Достоверные различия по значению СОЭ наблюдались только у беременных Ia и Ib групп ($p=0,008695$).

Таблица 1 – Лабораторные показатели крови беременных с АХЗ и групп сравнения (Mediana (Q25; Q75))

Группы	Нв г\л	Лейкоциты x10 ⁹	Тромбоциты x10 ⁹	СОЭ мм\ч	Железо мкмоль\л
Контроль n = 14	131,5 (127; 138)	5,8 (5.2; 6,3)	251,5 (220; 300)	10,5 (9; 17)	15,25 (12,8; 16,5)
Ia с АХЗ, n = 32	85 *& (80; 88)	8,99* (7.5; 9.35)	242,5 (210; 286)	38*& (32,5; 46,5)	10,5* (9,55; 10,8)
Iб без АХЗ, n = 20	123* (115,5; 127,5)	8,65* (7.3; 11,8)	242,5 (195,5; 297,5)	30* (24,5; 36)	10,65* (9,9; 11)
IIa с АХЗ, n = 19	85 *& (76; 88)	7,7*& (6.5; 8,55)	292& (223; 319)	36* (26; 43)	10,55* (10,2; 11,2)
IIб без АХЗ, n = 18	127,5 (122; 135)	9,8* (8.4; 10,8)	194,5* (181; 220)	28* (23; 32)	9,75* (7,8; 11)
IIIa с АХЗ, n = 32	83 *& (77; 88)	8,1* (6.95; 11,45)	250 (210,5; 326)	29,5* (20; 42)	12,1*& (11,3; 13,35)
IIIб без АХЗ, n = 26	125* (119; 129)	8,5* (7.3; 9,5)	251,5 (220; 300)	25* (20; 31)	10,5 (9; 17)
<p>Примечания</p> <p>1 * – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ по сравнению с контролем;</p> <p>2 & – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ при сопоставлении с соответствующей группой сравнения (Ia с Iб; IIa с IIб; IIIa с IIIб)</p>					

Нормальный диапазон сывороточного железа составляет 9-20 мкмоль/л. Определение уровня железа в сыворотке крови беременных женщин с АХЗ выявило достоверное снижение этого показателя по сравнению с контролем ($p=0,000006$; $p=0,001991$; $p=0,000882$, соответственно).

Также зафиксированы значимые отличия по уровню сывороточного железа между контролем и беременными с хроническим пиелонефритом ($p=0,000006$) и с гестационным пиелонефритом ($p=0,000882$).

Наблюдались достоверные отличия по уровню сывороточного железа между беременными IIIa и IIIб группами ($p=0,001162$). Несмотря на единый тренд – снижение содержания сывороточного железа за пределы референс-величин среднее значение этого показателя не выходило.

Следовательно, у беременных с АХЗ и у беременных групп сравнения наблюдался единый тренд изменения изучаемых показателей в периферической крови: лейкоцитоз, увеличение СОЭ на фоне снижения гемоглобина.

Было проведено множественное сравнение изучаемых показателей в крови беременных всех обследованных групп по тесту Kruskal – Wallis. Значимые различия между группами были обнаружены только для гемоглобина и тромбоцитов. Результаты представлены в таблицах 2 и 3. Из данных таблицы 2 следует, что уровень гемоглобина в крови беременных с АХЗ был значимо ниже такового всех трех групп сравнения без АХЗ.

Таблица 2 – Достигнутый уровень значимости множественных сравнений в тесте Kruskal-Wallis для гемоглобина в крови беременных

Kruskal-Wallis test: H =23,59780 p =,0006	
Группы сравнения	P
Ia - Ib	0,000003
Ia - IIa	1
Ia - IIб	0,000000
Ia - IIIa	1
Ia - IIIб	0,000000
Iб - IIa	0,000012
Iб - IIб	1
Iб - IIIa	0,000001
Iб - IIIб	1
IIa - IIб	0,000000
IIa - IIIa	1
IIa - IIIб	0,000001
IIб- IIIa	0,000000
IIб- IIIб	1
IIIa- IIIб	0,000000

В то же время содержание тромбоцитов в крови (таблица 3) значимо отличалось между группами IIa и IIб и между группами IIб и IIIa.

Исследован уровень эритропоэтина и гепсидина в крови беременных с АХЗ (табл. 4). Так, у беременных Ia группы с АХЗ уровень эритропоэтина был достоверно ниже значения контроля (в 2,45; p=0.000001) и такового группы сравнения (в 2,17 раза; p=0,002785). Уровень гепсидина в крови беременных Ia группы с АХЗ и группы сравнения без АХЗ значимо превышал таковой контроля в 13 раз (p=0,000001) и в 5,6 раза (p=0,001723).

Сопоставление с группой сравнения (хронический пиелонефрит) показало значимое увеличение содержания гепсидина в крови беременных Ia группы с АХЗ и хроническим пиелонефритом (в 2,3 раза; p=0,007532).

Таблица 3 – Достигнутый уровень значимости множественных сравнений в тесте Kruskal – Wallis для тромбоцитов в крови беременных

Kruskal-Wallis test: H =23,59780 p =,0006	
Группы сравнения	P
Ia - Iб	1
Ia - IIa	1
Ia - IIб	0,083779
Ia - IIIa	1
Ia - IIIб	1
Iб - IIa	1
Iб - IIб	0,252858
Iб - IIIa	1
Iб - IIIб	1
IIa - IIб	0,002748
IIa - IIIa	1
IIa - IIIб	0,074183
IIб - IIIa	0,005424
IIб - IIIб	1
IIIa - IIIб	0,170947

В крови беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом было зафиксировано достоверное снижение уровня эритропоэтина по сравнению с контролем в 2,3 раза ($p=0,000019$). В то же время в крови беременных этой группы уровень гепсидина достоверно превышал контроль в 12.4 раза ($p=0,000003$).

У беременных группы сравнения (IIб без АХЗ) уровень гепсидина в крови значимо превышал контроль в 4.6 раза ($p=0,00004$). Сопоставление с группой сравнения показало значимое увеличение содержания гепсидина (в 2,7 раза; $p=0,005721$) в крови беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом.

В крови беременных основной группы с АХЗ и с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации наблюдалось достоверное снижение уровня эритропоэтина по сравнению с контролем в 1.85 раз ($p=0,000095$). У беременных группы сравнения этот показатель был ниже такового контроля в 1.99 раза ($p=0,010081$). Содержание гепсидина в крови беременных основной группы и группы сравнения достоверно превышало таковой контроля в 12,3 раза ($p=0,000000$) и в 9 раз ($p=0,000007$), соответственно.

Было проведено множественное сравнение изучаемых показателей в крови беременных всех обследованных групп по тесту Kruskal – Wallis. Значимые различия между группами были обнаружены только для гепсидина. Результаты представлены в таблице 5.

Из данных таблицы 5 следует, что значимое межгрупповое различие по уровню гепсидина зафиксировано только между группами Ia и IIб.

Таблица 4 – Уровень эритропоэтина и гепсидина в крови беременных женщин с АХЗ и групп сравнения (Mediana (Q25; Q75))

Группа	Эритропоэтин, мМЕ/мл	Гепсидин, нг/мл
Контроль, n = 22	21,32 (17,98; 30,22)	2,21 (1,45; 4,55)
Ia с АХЗ, n = 19	8,68 (3,621; 10,345)* &	28,8 (21,32; 62,83)* &
Iб без АХЗ, n = 13	18,91 (14,44; 26,25)	12,339 (8,69; 12,339)*
IIa с АХЗ, n = 25	9,45 (6,13; 13,29) *	27,35 (13,57; 49,62) *&
IIб без АХЗ, n = 26	15,18 (5,95; 23,84)	10,2 (10,5; 35,566)*
IIIa с АХЗ, n = 18	11,53* (7,98; 16,875)	27,075* (12,89; 35,566)
IIIб без АХЗ, n = 20	10,73 (8,98; 21,296)*	20,175 * (13,785; 43,9)
<p>Примечания</p> <p>1 * – статистически значимые различия по критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ по сравнению с контролем;</p> <p>2 &– статистически значимые различия по критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ при сопоставлении с группой сравнения (Ia с Iб, IIa с IIб, IIIa с IIIб)</p>		

Таблица 5 – Достигнутый уровень значимости множественных сравнений в тесте Kruskal – Wallis для гепсидина в крови беременных

Kruskal-Wallis test: H =23,59780 p =,0006	
Группы сравнения	P
Ia - Iб	0,09878
Ia - IIa	1
Ia - IIб	0,003683
Ia - IIIa	1
Ia - IIIб	1
Iб - IIa	0,49683
Iб - IIб	1
Iб - IIIa	0,737262
Iб - IIIб	1
IIa - IIб	0,055541
IIa - IIIa	0,079779
IIa - IIIб	1
IIб- IIIa	0,07979
IIб- IIIб	0,249424
IIIa- IIIб	1

Следовательно, вне зависимости от вида хронического воспалительного заболевания у всех беременных с АХЗ зафиксирован единый характер ответа со стороны изучаемых показателей: достоверное снижение уровня эритропоэтина при антиблатном увеличении содержания гепсидина [164]. Сопоставление с данными литературы показало, что тенденция к увеличению гепсидина в сыворотке крови беременных с анемией хронических заболеваний была зафиксирована ранее, но при других сроках гестации [165].

Снижение содержания эритропоэтина объясняется ингибированием его синтеза цитокинами IL-1 β , INF- γ и TNF- α . Снижение концентрации эритропоэтина сопровождается повышением синтеза гепсидина. Повышение концентрации гепсидина ограничивает мобилизацию запасов железа из ферритина энтероцитов и гепатоцитов и затрудняет доставку железа в костный мозг для эритропоэза. Тренд к повышению содержания гепсидина в крови беременных с патологией почек, но без АХЗ, можно объяснить тем, что в условиях хронических болезней почек снижается синтез эритропоэтина.

Есть данные о том, что при хронических болезнях почек воспалительный процесс стимулирует синтез гепсидина, который препятствует мобилизации железа [166-168]. В то же время полученные нами данные по уровню эритропоэтина в крови беременных с АХЗ отличаются от результатов исследования эритропоэтина у женщин с неосложненной беременностью. Так, рядом исследователей показано увеличение уровня эритропоэтина в крови женщин с физиологическим течением беременности [169, 170]. Анемия при беременности также вызывает повышение эритропоэтина в ответ на снижение уровня гемоглобина и железа [171, 172].

Следовательно, полученные нами данные показали существенные различия по направленности изменения эритропоэтина в крови беременных с АХЗ относительно такового у беременных с анемией другого генеза.

Как уже указывалось ранее, основными причинами гормонального дисбаланса при АХЗ являются провоспалительные цитокины. Вместе с тем, механизм их действия, в том числе на синтез эритропоэтина, связан с генерацией активных форм кислорода [173]. Исходя из этого, можно предположить, что при АХЗ меняется окислительный метаболизм, однако исследования в этом плане практически не проводились. В связи с этим, нами было проведено изучение окисленных белков и продуктов перекисного окисления липидов в плазме и эритроцитах крови беременных с АХЗ и групп сравнения с хроническими воспалительными заболеваниями. Также было проведено исследование внеклеточных нуклеиновых кислот и интермедиатов катаболизма пуринов в плазме и эритроцитах крови беременных с АХЗ и групп сравнения.

3.2 Сравнительное исследование метаболических изменений в крови беременных с анемией хронических заболеваний и беременных групп сравнения

3.2.1 Сравнительное исследование метаболических изменений в крови беременных с АХЗ и беременных групп сравнения с хроническими воспалительными заболеваниями

Было проведено изучение направленности и степени изменения биохимических показателей у беременных женщин с АХЗ и с хроническими воспалительными заболеваниями, но без анемии. Сопоставление проводилось с контролем, а также с соответствующей группой сравнения.

Результаты проведенного исследования показателей окислительного метаболизма представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6 – Уровень окисленных белков и МДА в эритроцитах крови беременных женщин с АХЗ и групп сравнения (Mediana (Q25; Q75))

Группы	РКПБ , нмоль/мл	МСГ, %	МДА, мкмоль/мл
1	2	3	4
Контроль n = 14	21,35 (12, 719; 21,64)	14,71 (10.299; 15,36)	9,10 (7.821; 10,897)
Ia с АХЗ, n = 32	8,98 * & (3.866; 11,1)	16,03* (13.91; 17,41)	8,14 (5.89; 13,589)
Iб без АХЗ, n = 20	12,24* (9.965; 15,455)	14,99 (11.46; 16,13)	8,71 (6.15; 11,795)
IIa с АХЗ, n = 19	9,74 * & (5.203; 11,827)	14,71 (12.99; 16,11)	8,85 (5.64; 14,74)
IIб без АХЗ, n = 18	15,55 (11,766; 18,281)	16,01 (13.62; 18,06)	9,04 (7.31; 12,43)
IIIa с АХЗ, n = 32	7,84 * & (2.918; 14,398)	17,05* & (14.99; 19,62)	7,05 (6.03; 9,23)
IIIб без АХЗ, n = 26	15,27 (10.129; 21,549)	12,57 (10.78; 17,04)	7,95 (5.38; 10,89)

Примечания

1 * – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ по сравнению с контролем;

2 & – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ при сопоставлении с соответствующей группой сравнения (Ia с Ib; IIa с IIб; IIIa с IIIб)

Из данных таблицы 6 следует, что в эритроцитах крови беременных женщин с АХЗ отмечено достоверное снижение уровня реактивных карбонильных производных белков относительно таковых контроля. Так, у беременных женщин с АХЗ и хроническим пиелонефритом этот показатель был ниже контроля в 2,4 раза ($p=0,0003$), у беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом – в 2 раза ($p=0,000304$), у беременных с анемией и хронических воспалительных заболеваний внепочечной локализации – в 2,7 раза ($p=0,001018$).

Обращает на себя внимание отчетливая тенденция к снижению реактивных КПБ в эритроцитах крови больных всех групп сравнения, но значимые отличия по сравнению с контролем зафиксированы только для беременных с хроническим пиелонефритом ($p=0,015422$).

Значимое снижение содержанию реактивных КПБ в эритроцитах крови беременных с АХЗ по сравнению с таковыми группы без АХЗ наблюдались у беременных Ia ($p=0,003675$), IIa ($p=0,000808$) и IIIa групп ($p=0,008713$).

Уровень МСГ был выше такового контроля у беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом ($p=0,044104$) и беременных с АХЗ и с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации ($p=0,005511$), можно интерпретировать как усиление сродства МСГ к кислороду.

Следует отметить, что у беременных групп сравнения уровень МСГ сопоставим с контролем. Сравнение по этому показателю у беременных основных групп и групп сравнения выявило, что только у беременных с АХЗ и с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации содержание МСГ значимо превышало таковой группы сравнения ($p=0,006283$).

Таблица 7 – Уровень метилглиоксаля в эритроцитах крови беременных женщин с АХЗ и групп сравнения (Mediana (Q25; Q75))

Группы	МГ (Медиана, Q ₂₅ , Q ₇₅)	p
Контроль n = 14	0,582 (0.544; 0,606)	
Ia с АХЗ, n = 32	0,264 (0.172; 0,401)	0,003732
Iб без АХЗ, n = 20	0,302 (0.180; 0,342)	0,000002
IIб без АХЗ, n = 18	0,219 (0.179; 0,338)	0,000007
IIIa с АХЗ, n = 32	0,258 (0.193; 0,346)	0,0027
IIIб без АХЗ, n = 26	0,19 (0.167; 0,231)	0,000005

Содержание МДА в эритроцитах беременных основных групп и групп сравнения не отличалось от такового контроля. Снижение относительно контроля было отмечено для метилглиоксаля в эритроцитах крови женщин основных групп и групп сравнения (таблица 8).

У беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом уровень метилглиоксаля был ниже контроля в 2,2 раза, у беременных с АХЗ и с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации – в 2,3 раза.

Значимые отличия от контроля зафиксированы у беременных всех трех групп сравнения. Так, уровень метилглиоксаля в эритроцитах крови беременных женщин с хроническим пиелонефритом был ниже контроля в 1,8 раза, у женщин с гестационным пиелонефритом – в 2,6 раза, у беременных женщин с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации – в 3 раза.

Было проведено множественное межгрупповое сравнение значений реактивных карбонильных производных белков, мембраносвязанного гемоглобина, метилглиоксаля и МДА в эритроцитах крови беременных всех обследованных групп по тесту Kruskal – Wallis. Значимые различия между группами были обнаружены только для реактивных карбонильных производных белков. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Достигнутый уровень значимости множественных сравнений в тесте Kruskal-Wallis для реактивных карбонильных производных белков в эритроцитах крови беременных

Kruskal-Wallis test: H =23,59780 p =,0006	
Группы сравнения	P
Ia - Iб	0,518178
Ia - IIa	1
Ia - IIб	0,021647
Ia - IIIa	1
Ia - IIIб	0,028286
Iб - IIa	0,518178
Iб - IIб	1
Iб - IIIa	0,961761
Iб - IIIб	1
IIa - IIб	0,049804
IIa - IIIa	1
IIa - IIIб	0,07316
IIб- IIIa	0,049787
IIб- IIIб	1
IIIa- IIIб	0,069483

Как следует из полученных данных, значимые межгрупповые отличия наблюдались между группами с АХЗ (Ia, IIa, IIIa) и группами без АХЗ (IIб, IIIб).

Следовательно, полученные нами данные показали, что развитие АХЗ приводит к выраженному снижению уровня реактивных карбонильных производных и метилглиоксаля в эритроцитах крови беременных женщин.

Не обнаружено зависимости между степенью и направленностью изменения КРБ и МГ от типа хронического заболевания. У беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом и АХЗ и хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной этиологии выявлено увеличение МСГ. При хронических воспалительных заболеваниях этот эффект не наблюдался.

В таблице 9 приведены результаты исследования продуктов окислительного стресса в плазме крови беременных женщин с АХЗ и групп сравнения. Обращает на себя внимание отчетливый тренд к увеличению уровня реактивных КРБ в плазме крови беременных женщин с АХЗ по сравнению с таковым контролем.

Таблица 9 – Уровень окисленных белков и МДА в плазме крови беременных женщин с АХЗ и групп сравнения (Mediana (Q25; Q75))

Группы	РКРБ, нмоль/мл	АОРР, нмоль/мл	МДА, нмоль/мл
Контроль n = 14	0,671 (0,494; 1,126)	0,239 (0,205; 0,328)	1,06 (0,793; 1,14)
Ia с АХЗ, n = 32	2,62 * & (2,01; 4,99)	0,352* (0,285; 0,419)	1,40 & (0,93; 1,80)
IIб без АХЗ, n = 20	0,57 (0,42; 0,615)	0,373* (0,279; 0,447)	1,80 * (1,19; 2,96)
IIIa с АХЗ, n = 19	3,06* & (1,40; 6,94)	0,354* (0,270; 0,473)	1,44* & (1,164; 1,77)
IIб без АХЗ, n = 18	0,51 (0,450; 0,632)	0,408 * (0,309; 0,553)	1,75* (1,588; 2,41)
IIIa с АХЗ, n = 32	3,06 * & (1,965; 5,125)	0,342* & (0,287; 0,424)	1,75* (1,35; 1,93)
IIIб без АХЗ, n = 26	0,54 (0,389; 1,004)	0,422 * (0,342; 0,615)	1,61* (1,32; 1,83)

Примечания

1 * – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ по сравнению с контролем;

2 & – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ при сопоставлении с соответствующей группой сравнения (Ia с IIб; IIIa с IIIб)

У беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом этот показатель превышал контроль в 3,6 раза ($p=0,00014$), у беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом – в 4,6 раза ($p=0,003$), у беременных с АХЗ и хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации – в 4,6 раза ($p=0,000353$). У беременных с хроническими воспалительными заболеваниями уровень КПБ в плазме крови значимо от контроля не отличался.

Сопоставление с группами сравнения показало значимое увеличение КПБ в плазме крови беременных с АХЗ, соответственно, в 4,6 раза (Ia от Ib $p=0,000007$), в 6 раз (IIa от IIб $p=0,002601$) и в 5,7 раза (IIIa от IIIб $p=0,000006$).

Содержание АОРР в плазме крови всех групп беременных с АХЗ и групп сравнения значимо превышали таковой контроля. Так, у беременных Ia группы этот показатель превышал контроль в 1,47 раза ($p=0,006737$), у беременных IIa группы – в 1,48 раза ($p=0,00827$), у беременных IIIa группы – в 1,43 раза ($p=0,006258$). В то же время у беременных Ib группы уровень АОРР в плазме крови превышал таковой контроля в 1,56 раза ($p=0,012842$), у беременных IIб группы – в 1,7 раза ($p=0,00124$), у беременных IIIa группы – в 1,77 раза ($p=0,000191$).

При сопоставлении с группой сравнения значимое отличие по уровню АОРР обнаружено в плазме крови беременных с АЗХ и с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации (в 1,24 раза; $p=0,031745$).

Уровень МДА в плазме крови беременных всех групп (за исключением Ia группы) значимо отличались от контроля. Так, в плазме крови беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом и АХЗ и с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации уровень МДА был выше такового контроля на 36% ($p=0,003444$) и на 65% ($p=0,000087$) соответственно.

В то же время этот показатель в плазме крови беременных с хроническим пиелонефритом, но без АХЗ достоверно превышал таковой контроля в 1,7 раза ($p=0,000265$). Содержание МДА в плазме крови беременных с гестационным пиелонефритом значимо превышал таковой контроля на 65% ($p=0,000034$).

Уровень МДА в плазме крови беременных с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации достоверно превышал таковой контроля на 52% ($p=0,00006$). Сопоставление значений этого показателя в плазме крови беременных основных групп и групп сравнения выявило, что содержание МДА у беременных Ia и IIa групп было значимо ниже таковых Ib и IIб групп ($p=0,03464$ и $p=0,045586$).

Уровень метилглиоксаля в плазме крови беременных с АХЗ и беременных групп сравнения был достоверно ниже контроля (таблица 10). Так, у беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом этот показатель был ниже нормы в 2,4 раза, тогда как у беременных с хроническим пиелонефритом – в 2,2. раза.

У беременных с гестационным пиелонефритом этот показатель был ниже такового контроля в 2,3 раза. У беременных с АХЗ и хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации – содержание метилглиоксаля в плазме крови было в 1,86 раза ниже такового контроля, у беременных соответствующей группы сравнения – в 2,6 раза.

Таблица 10 – Уровень метилглиоксаля в плазме крови беременных женщин с АХЗ и групп сравнения (Mediana (Q25; Q75))

Группы	МГ (Медиана, Q ₂₅ , Q ₇₅)	p
Контроль n = 14	0,32 (0,298; 0,367)	
Ia с АХЗ, n = 32	0,136 (0,126; 0,159)	0,0027
Iб без АХЗ, n = 20	0,146 (0,13; 0,167)	0,000003
IIб без АХЗ, n = 18	0,137 (0,121; 0,156)	0,000007
IIIa с АХЗ, n = 32	0,172 (0,152; 0,183)	0,001063
IIIб без АХЗ, n = 26	0,121 (0,107; 0,143)	0,000005

Проведено множественное сравнение изучаемых показателей в плазме крови беременных всех обследованных групп по тесту Kruskal-Wallis. Значимые различия между группами не обнаружены. Сравнительный анализ позволил выявить, что развитие АХЗ сопровождается увеличением реактивных карбонильных производных белков, АОРР и МДА в плазме крови беременных.

Обращает на себя внимание, что содержание реактивных карбонильных производных белков значимо возросло в плазме крови беременных с АХЗ, тогда как у групп сравнения этот показатель не отличался от контроля. Уровень метилглиоксаля снижался как в плазме крови беременных с АХЗ, так и у групп сравнения. Не обнаружено зависимости между степенью изменения изучаемых показателей и типом хронических воспалительных заболеваний.

3.2.2 Сравнительное изучение показателей внеклеточных нуклеиновых кислот в крови беременных с АХЗ и беременных групп сравнения

В таблице 11 приведены результаты исследования внеклеточных нуклеиновых кислот и КРФ в эритроцитах и плазме крови беременных женщин с АХЗ и групп сравнения. Из данных таблицы 11 следует, что у беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом зафиксировано достоверное снижение вкРНК, сорбированных на эритроцитах, – 19,8 раза

($p=0,000005$) по сравнению с контролем. Содержание КРФ и вкДНК не отличалось от таковых контроля.

У беременных группы сравнения с хроническим пиелонефритом наблюдалось значимое снижение содержания КРФ, вкРНК и вкДНК в 1,5 ($p=0,0137$), 4,6 ($p=0,000066$) и в 3,8 раза ($p=0,000046$) по сравнению с контролем.

Таблица 11 – Уровень КРФ и вкРНК, сорбированных на эритроцитах крови беременных женщин с АХЗ и групп сравнения (Mediana (Q25; Q75))

Группы	КРФ, мкг/мл	ДНК, мкг/мл	РНК, мкг/мл
Контроль n = 14	0,083 (0.0595; 0,153)	0,053 (0.047; 0,056)	0,091 (0.067; 0,117)
Ia с АХЗ, n = 32	0,074& (0.021; 0,12)	0,045& (0.016; 0,068)	0,0046 * (0.0031; 0,0086)
Iб без АХЗ, n = 20	0,058* (0.0013; 0,045)	0,014* (0.0096; 0,018)	0,0197 * (0.0047; 0,049)
IIa с АХЗ, n = 19	0,085& (0.015; 0,164)	0,068& (0.035; 0,068)	0,0084 * (0.005; 0,013)
IIб без АХЗ, n = 18	0,0077* (0.0028; 0,091)	0,014* (0.0078; 0,016)	0,0087 * (0.0028; 0,035)
IIIa с АХЗ, n = 32	0,024 (0.012; 0,085)	0,017 (0.012; 0,068)	0,0045 * (0.003; 0,015)
IIIб без АХЗ, n = 26	0,019* (0.0043; 0,076)	0,012* (0.0085; 0,017)	0,0095 * (0.0038; 0,021)

Примечания

1 * – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p<0,05$ по сравнению с контролем;

2 &– статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p<0,05$ при сопоставлении с соответствующей группой сравнения (Ia с Iб; IIa с IIб; IIIa с IIIб)

У беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом зафиксировано достоверное снижение только вкРНК, сорбированных на эритроцитах – в 10,8 раза по сравнению с контролем ($p=0,000053$). В то же время у беременных группы сравнения наблюдалось достоверное снижение содержания КРФ, вкДНК и вкРНК в 10, 8 раза ($p=0,023241$), в 3,78 ($p=0,000016$) и в 10.5 раза ($p=0,000005$), соответственно, по сравнению с контролем.

У беременных с АХЗ и с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации (IIIa) зафиксировано достоверное

снижение вкРНК, сорбированных на эритроцитах – в 20,2 раза по сравнению с контролем ($p=0.000013$).

В то же время у беременных группы сравнения наблюдалось достоверное снижение содержания как КРФ и вкДНК, так и вкРНК, соответственно, в 4,4 раза ($p=0,009613$ и $p=0,00001$) и в 9,6 раза ($p=0,000002$) по сравнению с контролем.

Сопоставление характера изменения КРФ и вкНК, сорбированных на эритроцитах крови беременных основных групп и групп сравнения, выявило следующее.

Так, у беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом уровни КРФ и вкДНК были значимо выше таковых группы сравнения ($p=0,017707$) и $p=0,026173$). Аналогичная зависимость зафиксирована для этих же показателей у беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом ($p=0,026501$ и $p=0,000032$).

Проведено межгрупповое сопоставление характера и направленности изменения КРФ и внеклеточных нуклеиновых кислот, сорбированных на эритроцитах крови беременных всех обследуемых групп. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Достигнутый уровень значимости множественных сравнений в тесте Kruskal-Wallis для внеклеточной ДНК, сорбированной на эритроцитах крови беременных

Kruskal-Wallis test: $H = 23,59780$ $p = ,0006$	
Группы сравнения	P
Ia - Ib	0,339095
Ia - IIa	1
Ia - IIб	0,042179
Ia - IIIa	1
Ia - IIIб	0,046943
Iб - IIa	0,518178
Iб - IIб	1
Iб - IIIa	1
Iб - IIIб	1
IIa - IIб	0.000411
IIa - IIIa	0,455038
IIa - IIIб	0,000389
IIб- IIIa	0, 455038
IIб- IIIб	1
IIIa- IIIб	1

Из данных таблицы 12 следует, что обнаружены значимые отличия между группами беременных с анемией хронических заболеваний и хроническим пиелонефритом и беременных с гестационным пиелонефритом;

между беременными с хроническим пиелонефритом и беременными с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации.

Также наблюдались значимые отличия между группами беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом и беременных группы сравнения; между группами беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом и беременными с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации.

Эти результаты свидетельствуют о том, что вне зависимости от вида хронической патологии уровень внеклеточной ДНК, сорбированной на эритроцитах, отличался от такового у беременных с хроническими заболеваниями, но без АХЗ.

Обобщая полученные данные, следует выделить два тренда: снижение у беременных основных групп и групп сравнения вкРНК и вкДНК, сорбированных на эритроцитах, а также снижение сорбции КРФ на эритроцитах крови беременных женщин групп сравнения. Не обнаружено зависимости между степенью изменения вкНК и типом хронических воспалительных заболеваний.

В таблице 13 приведены данные о содержании вкНК и КРФ в плазме крови беременных с АХЗ и групп сравнения с хроническими воспалительными заболеваниями.

Таблица 13 – Уровень КРФ и вкНК в плазме крови беременных женщин с АХЗ и групп сравнения (Mediana (Q25; Q75))

Группы	КРФ, мкг/мл	ДНК, мкг/мл	РНК, мкг/мл
Контроль n = 14	0,0051 (0,0039; 0,0071)	0,0033 (0,0031; 0,0039)	0,0010 (0,00092; 0,0013)
Ia с АХЗ, n = 32	0,015* (0,012; 0,023)	0,0061*& (0,0054; 0,0080)	0,0034 * (0,0012; 0,0042)
Iб без АХЗ, n = 20	0,017* (0,013; 0,024)	0,0028 (0,0004; 0,0034)	0,0036 * (0,0019; 0,057)
IIa с АХЗ, n = 32	0,016 * (0,015; 0,022)	0,006* (0,0035; 0,012)	0,0032 * (0,0027; 0,0045)
IIб без АХЗ, n = 26	0,010 * (0,0065; 0,018)	0,0038 (0,0026; 0,0043)	0,0036 * (0,0012; 0,0058)

Примечания

1 * – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ по сравнению с контролем;

2 & – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ при сопоставлении с соответствующей группой сравнения (Ia с Iб; IIa с IIб; IIIa с IIIб)

Из данных таблицы 13 следует, что у беременных с анемией хронических заболеваний и хроническим пиелонефритом (Ia) зафиксировано достоверное увеличение КРФ, вкРНК и вкДНК в плазме крови относительно контроля – в 2,9 раза ($p=0,000009$), 3,4 раза ($p=0,002551$) и в 1,84 раза ($p=0,003076$), соответственно.

У беременных группы сравнения с хроническим пиелонефритом наблюдался достоверный рост КРФ и вкРНК в плазме крови, соответственно, в 3,3 ($p=0,00137$) и в 2,5 раза ($p=0,000066$) по сравнению с контролем.

У беременных с с анемией хронических заболеваний и гестационным пиелонефритом зафиксировано достоверное увеличение КРФ, вкРНК и вкДНК в плазме крови относительно контроля – в 2,9 раза ($p=0,001042$), 3,1 раза ($p=0,000072$) и в 2,4 раза ($p=0,006358$), соответственно.

У беременных группы сравнения с гестационным пиелонефритом наблюдался достоверный рост КРФ и вкРНК в плазме крови по сравнению с контролем, соответственно, в 3,3 ($p=0,000778$) и 3,6 ($p=0,000357$) раза.

В плазме крови беременных с анемией хронических заболеваний и с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации зафиксировано значимое увеличение КРФ, вкРНК и вкДНК по сравнению с контролем, соответственно, в 3,1 ($p=0,000226$), 3,2 ($p=0,002319$) и в 1,82 раза ($p=0,014855$), соответственно. У беременных группы сравнения наблюдался значимый рост КРФ в 3,1 ($p=0,002215$) и вкРНК в 3,2 ($p=0,000877$) раза по сравнению с контролем.

При сопоставлении значений вкНК и КРФ в плазме крови беременных основных групп и групп сравнения выявлены значимые отличия по уровню вкДНК в плазме крови беременных группы Ia от Ib ($p=0,000183$) и Ia от Ib ($p=0,00193$).

Проведено межгрупповое сравнение направленности изменения КРФ и внеклеточных нуклеиновых кислот в плазме крови беременных. Значимые результаты получены только для одного показателя – вкДНК в плазме крови. Результаты представлены в таблице 14.

Как следует из полученных данных, достоверные различия выявлены по уровню вкДНК в плазме крови беременных Ia группы и Ib группы; между беременными Ib и Ia групп, между беременными Ib и IIIa группами; между беременными Ib – IIIa группами. Иными словами, достоверные различия обнаружены между всеми группами беременных с с анемией хронических заболеваний и группами сравнения.

Таблица 14. Достигнутый уровень значимости множественных сравнений в тесте Kruskal-Wallis для внеклеточной ДНК в плазме крови беременных

Kruskal-Wallis test: $H = 23,59780$ $p = ,0006$	
Группы сравнения	P
Ia - Ib	0,001985
Ia - Ia	1

Продолжение таблицы 14

1	2
Ia - IIб	0,015801
Ia - IIIa	1
Ia - IIIб	1
Iб - IIa	0,001191
Iб - IIб	1
Iб - IIIa	0,012195
Iб - IIIб	0,63417
IIa - IIб	0.008171
IIa - IIIa	1
IIa - IIIб	1
IIб- IIIa	0, 068588
IIб- IIIб	1
IIIa- IIIб	1

Следовательно, обобщая полученные результаты, можно выделить следующие тренды: в плазме крови беременных с анемией хронических заболеваний и групп сравнения с хроническими воспалительными заболеваниями наблюдался достоверный рост КРФ и вкРНК.

Выявлен рост вкДНК в плазме крови беременных с анемией хронических заболеваний относительно таковых групп сравнения и контроля. Не обнаружено зависимости степени изменения вкДНК от типа воспалительного заболевания.

3.2.3 Сравнительное изучение показателей свободных пуриновых оснований и интермедиатов их катаболизма в крови беременных с анемией хронических заболеваний и беременных групп сравнения

Результаты определения содержания пуриновых оснований и продуктов катаболизма пуринов в крови беременных женщин основных групп и групп сравнения представлены в таблицах 15 и 16.

Как следует из таблицы 15, наблюдались значимые различия по уровню мочевой кислоты в эритроцитах крови беременных женщин основных групп по сравнению с контролем.

Так, в эритроцитах крови беременных Ia группы этот показатель был выше контроля на 40% ($p=0,011613$), у беременных IIa группы – на 27% ($p=0,027579$) и у беременных IIIa группы – на 33% ($p=0,018742$).

Обнаружено значимое снижение содержания гипоксантина и аденина в эритроцитах крови беременных IIб группы относительно контроля ($p=0,032913$ и $p=0,016203$). При этом содержание гипоксантина в эритроцитах крови беременных IIa группы значимо превышало таковой группы сравнения IIб на 20% ($p=0,047996$)

Таблица 15 – Уровень пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в эритроцитах крови беременных женщин с АХЗ и групп сравнения (Mediana (Q25; Q75))

Группы	Аденин. ед. опт. плот.	Гуанин. ед. опт. плот.	Гипоксантин, ед. опт. плот.	Ксантин/ ед. опт. плот.	Мочевая кислота , мкмоль/ л
Контроль n = 14	451 (413; 586)	420 (335; 471)	450 (392; 532)	213 (179; 257)	75,5 (67; 93)
Ia с АХЗ, n = 32	462 (355; 613)	372,5 (309; 478)	438 (370; 537)	219 (156; 294)	106* (74; 149)
Iб без АХЗ, n = 20	412 (242; 475,5)	344,5 (220; 460,5)	392,5 (223,5; 488)	196,5 (144; 269)	92,5 (68; 123.5)
IIa с АХЗ, n = 19	441 (321; 574)	416,5 (292; 517)	471,5& (365; 557)	217 (180; 269)	95* (84; 121)
IIб без АХЗ, n = 18	375* (283; 506)	342 (273; 420)	375,5* (295; 462)	182,5 (145; 201)	79 (63; 96)
IIIa с АХЗ, n = 32	517 (390; 599)	417 (333; 576)	507 (406; 620)	236 (176; 295)	100* (81; 145)
IIIб без АХЗ, n = 26	463 (333; 5535)	400 (307; 447)	436 (332; 494)	199 (174; 262)	86 (62; 121)
<p>Примечания</p> <p>1 * – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ по сравнению с контролем;</p> <p>2 & – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ при сопоставлении с соответствующей группой сравнения (Ia с Ib; IIa с IIб; IIIa с IIIб)</p>					

В эритроцитах крови беременных с АХЗ возрастает концентрация мочевой кислоты относительно контроля. Не наблюдалось изменений этого показателя в эритроцитах крови беременных групп сравнения. Достоверное снижение аденина и гипоксантина выявлено только у беременных с гестационным пиелонефритом.

В таблице 16 приведены результаты исследования пуриновых оснований и их катаболитов в плазме крови беременных основных групп и групп сравнения. У беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом в плазме крови зафиксировано значимое увеличение относительно контроля уровня аденина ($p=0,003465$), гуанина ($p=0,013265$), гипоксантина ($p=0,022387$) и мочевой кислоты ($p=0,043255$) при снижении ксантина ($p=0,000011$). У беременных группы сравнения с хроническим пиелонефритом наблюдался достоверный рост аденина (на 28%, $p=0,049223$) и гуанина (на 60%, $p=0,000271$), при снижении содержания ксантина (на 28%, $p=0,001542$) в плазме крови по сравнению с контролем.

Таблица 16 – Уровень пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в плазме крови беременных женщин с АХЗ и групп сравнения (Mediana (Q25; Q75))

Группы	Аденин. ед. опт. плот.	Гуанин. ед. опт. плот.	Гипоксанти н, ед. опт. плот.	Ксантин/ ед. опт. плот.	Мочевая кислота, мкмоль/л
Контроль n = 14	124 (78; 162)	153 (116; 197)	135 (95; 187)	213 (112; 139)	130 (113; 140)
Ia с АХЗ, n = 32	159* (137; 205)	205* (162; 311)	179* (133; 272)	187* (165; 232)	156* (120; 224)
Iб без АХЗ, n = 20	152* (112; 214,5)	246 * (176; 299)	171 (129; 251.5)	166,5* (131,5; 220,5)	132,5 (111; 224)
IIa с АХЗ, n = 19	143 (123; 179)	185 (147; 237)	170 (131; 225)	161* (116; 200)	177 (114; 204)
IIб без АХЗ, n = 18	124 (113; 231)	214 * (184; 359)	169,5* (136; 241)	170,5* (143; 219)	146 (112; 174)
IIIa с АХЗ, n = 32	145,5 (107,5; 188,5)	210* (164; 269)	179 (130; 220)	162* (130; 192)	145 (109; 182)
IIIб без АХЗ, n = 26	139,5 (65,5; 194)	212* (116; 197)	175 (124; 223)	123* (112; 139)	149 (128; 172)
Примечание: * – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ по сравнению с контролем					

У беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом зафиксировано значимое снижение уровня ксантина в плазме крови относительно контроля (на 32%, $p=0,036098$). В плазме крови беременных группы сравнения с гестационным пиелонефритом наблюдался достоверный рост гуанина (на 40%,

$p=0,001292$) и гипоксантина (на 26%, $p=0,037626$) при снижении ксантина (на 25%, $p=0,0003$) по сравнению с контролем. Достоверных различий по содержанию пуриновых оснований и продуктов их катаболизма в плазме крови беременных основной группы (IIa) и группы сравнения (IIб) не выявлено. В плазме крови беременных с АХЗ и с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации наблюдался достоверный рост гуанина (на 37%; $p=0,019297$), при снижении содержания ксантина (на 29%; $p=0,006705$) по сравнению с контролем. У беременных с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации также наблюдался достоверный рост гуанина (на 38%; $p=0,001663$), при снижении содержания ксантина (на 73%; $p=0,007378$) по сравнению с контролем. Достоверных различий по содержанию пуриновых оснований и продуктов их катаболизма в плазме крови беременных основных групп и групп сравнения не выявлено.

В таблицах 17 и 18 приведены результаты расчета коэффициентов, характеризующих интенсивность пуринового обмена (ИПО) и показатель тяжести гипоксии (ПТГ) в эритроцитах и плазме крови беременных основных групп и групп сравнения. В эритроцитах крови беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом и у беременных группы сравнения наблюдалась тенденция к снижению ИПО, значимая в случае группы сравнения ($p=0,049223$). В то же время у беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом и соответствующей группы сравнения в эритроцитах крови отмечено достоверное увеличение ИПО относительно контроля, соответственно, на 37% ($p=0,000094$) и 33% ($p=0,000344$).

Таблица 17 – Коэффициенты ИПО и ПТГ в эритроцитах крови беременных женщин с АХЗ и групп сравнения (Mediana (Q25; Q75))

Группы	ИПО	ПТГ
Контроль n = 14	1,56 (1,464; 1,669)	0,51 (0,466; 0,563)
Ia с АХЗ, n = 32	1,34 (1,207; 1,607)	0,55 (0,455; 0,628)
Iб без АХЗ, n = 20	1,269* (0,888; 1,586)	0,57 (0,508; 0,732)
IIa с АХЗ, n = 19	2,139* (1,784; 2,289)	0,54 (0,491; 0,619)
IIб без АХЗ, n = 18	2,07 * (1,79; 2,29)	0,54 (0,461; 0,591)
IIIa с АХЗ, n = 32	2,13* (1,863; 2,32)	0,525 (0,462; 0,605)
IIIб без АХЗ, n = 26	2,024* (1,635; 2,27)	0,52 (0,483; 0,649)
Примечание: * – статистически значимые различия по критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p<0,05$ по сравнению с контролем		

В эритроцитах крови беременных с анемией хронических заболеваний и с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации, а также у соответствующей группы сравнения был отмечен достоверный рост ИПО относительно контроля (на 37%, $p=0,000012$ и на 29%, $p=0,009794$). Не обнаружено значимых изменений значений интенсивности пуринового обмена в эритроцитах крови при сопоставлении

Таблица 18 – Коэффициенты ИПО и ПТГ в плазме крови беременных женщин с АХЗ и групп сравнения (Mediana (Q25; Q75))

Группы	ИПО	ПТГ
Контроль n = 14	0,51 (1.402; 0.669)	0,852 (0,731; 0.956)
Ia с АХЗ, n = 32	0,55 (0,430; 0,628)	0.819 (0,727; 1,014)
Iб без АХЗ, n = 20	0,55 (0,478; 0,61)	0.738 (0,605; 0,844)
IIa с АХЗ, n = 19	1,05* (0,817; 1,132)	0.778 (0,685; 0,991)
IIб без АХЗ, n = 18	1,007 * (0,807; 1,095)	0.872 (0,631; 0,951)
IIIa с АХЗ, n = 32	1,085 * (0,933; 1,264)	0.784 (0,690; 0,907)
IIIб без АХЗ, n = 26	0,986 * (0,865; 1,275)	0.674 (0,554; 0,825)
Примечание: * – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Манна – Уитни, достоверность изменения показателей при $p<0,05$ по сравнению с контролем		

В плазме крови беременных с АХЗ и с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации и соответствующей группы сравнения также отмечен значимый двукратный рост ИПО относительно контроля ($p=0,000011$ и $p=0,000004$, соответственно). Не обнаружено значимых изменений ПТГ в эритроцитах крови беременных основных групп и групп сравнения относительно контроля.

Следовательно, проведенное исследование показало, что развитие АХЗ сопровождается выраженными изменениями со стороны показателей, характеризующих состояние окислительного метаболизма, уровень внеклеточных нуклеиновых кислот и продуктов катаболизма пуринов. Выявлены различия по степени и направленности метаболических

изменений в плазме крови и эритроцитах беременных женщин с АЗХ и групп сравнения.

Полученные нами данные позволили описать паттерны для беременных основных групп и групп сравнения.

Так, у беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом в эритроцитах выявлены следующие значимые изменения изучаемых показателей: снижение РКПБ, метилглиоксаля, рост МСГ и мочевой кислоты, уменьшение сорбции вкРНК на красных клетках. В плазме крови больных этой группы выявлено увеличение концентрации окисленных белков (РКПБ и АОПР), увеличение КРФ и вкДНК и вкРНК, а также свободных пуриновых оснований (аденин, гуанин) и интермедиатов их катаболизма (гипоксантин, ксантин и мочевая кислота).

У беременных с хроническим пиелонефритом в крови выявлены следующие паттерны. В эритроцитах крови снижалась концентрация РКПБ и метилглиоксаля, уменьшалась сорбция на красных клетках КРФ, вкРНК и вкДНК, а также возрос индекс пуринового обмена. В плазме крови беременных этой группы возрос уровень АОПР и МДА, концентрация КРФ и вкРНК, а также содержание аденина, гуанина и ксантина.

У беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом в эритроцитах крови выявлено снижение содержания РКПБ и вкРНК при симбатном росте мочевой кислоты и индекса пуринового обмена. В плазме крови беременных этой группы наблюдался рост окисленных белков (РКПБ и АОПР), МДА; возрастало содержание КРФ, вкДНК, вкРНК и индекса пуринового обмена при снижении уровня ксантина.

У беременных с гестационным пиелонефритом наблюдалось снижение сорбции на эритроцитах вкРНК и КРФ, а также уменьшение уровня метилглиоксаля, аденина и гипоксантина. В то же время отмечен рост индекса обмена пуринов. В плазме крови беременных этой группы выявлен рост АОПР и МДА, увеличение концентрации КРФ и вкРНК, а также гуанина, гипоксантина и индекса обмена пуринов. В то же время в плазме крови беременных этой группы зафиксировано снижение уровня ксантина.

У беременных с АХЗ и хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной этиологии в эритроцитах крови выявлено снижение содержания РКПБ и метилглиоксаля при антибатном росте МСГ. Также отмечено снижение сорбции вкРНК на эритроцитах, повышение мочевой кислоты и индекса обмена пуринов. В плазме крови больных этой группы возрос уровень окисленных белков (РКПБ и АОПР), МДА, а также КРФ, вкДНК и вкРНК. Возрос уровень гуанина и индекс пуринового обмена в плазме крови беременных этой группы, тогда как содержание метилглиоксаля и ксантина снижалось.

У беременных с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной этиологии в эритроцитах крови снижался уровень метилглиоксаля, а также сорбция вкРНК, вкДНК и КРФ на красных клетках. Индекс пуринового обмена возрастал. В плазме крови беременных этой группы содержание метилглиоксаля снижалось при симбатном росте АОПР,

МДА, КРФ и вкРНК; уровень гуанина возрос при снижении содержания ксантина. Также возрос индекс обмена пуринов.

Следовательно, развитие АХЗ сопровождается выраженным снижением уровня РКПБ, метилглиоксаля и снижением сорбции вкРНК на эритроцитах крови беременных женщин.

У беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом и АХЗ и хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной этиологии выявлено увеличение МСГ. При хронических воспалительных заболеваниях этот эффект не наблюдался. У беременных с АХЗ в эритроцитах возрастал уровень мочевой кислоты, что не наблюдалось у беременных групп сравнения.

В плазме крови беременных с АХЗ возрастает содержание РГКП, АОРР и МДА. Обращает на себя внимание, что содержание РКПБ значительно возрастало в плазме крови беременных с АХЗ, тогда как у групп сравнения этот показатель не отличался от контроля. Уровень метилглиоксаля снижался как в плазме крови беременных с АХЗ, так и у групп сравнения.

Выявлен рост вкДНК в плазме крови беременных с АХЗ относительно таковых беременных с хроническими воспалительными заболеваниями и контроля. Это позволило предложить определение в плазме крови уровня вкДНК в качестве прогностического критерия развития анемии хронического воспаления у беременных (свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом № 7318 от 27 декабря 2019).

Таким образом, полученные нами данные позволили описать особенности изменения параметров окислительного метаболизма, внеклеточных нуклеиновых кислот и интермедиатов катаболизма пуринов в плазме и эритроцитах крови беременных с АХЗ и беременных групп сравнения.

Также нами выявлены метаболические нарушения, характерные для АХЗ, но не наблюдающиеся у беременных с хроническими воспалительными заболеваниями: увеличение РГКП и вкДНК в плазме крови, рост мочевой кислоты в эритроцитах.

Определение в плазме крови беременных вкДНК можно рекомендовать в качестве дополнительного прогностического критерия развития АХЗ.

3.3 Оценка влияния ферротерапии на метаболические показатели крови беременных с анемией хронического воспаления

Результаты исследования лабораторных показателей в крови беременных с АХЗ всех групп после ферротерапии представлены в таблице 19.

Так, после ферротерапии наблюдается увеличение содержания гемоглобина у беременных Ia группы с АХЗ на 22,4% ($p=0,00147$), у беременных IIa группы с АХЗ – на 20% ($p=0,0007777$) и у беременных IIIa группы с АХЗ на 18% ($p=0,000724$). Тем не менее, значений нормы уровень гемоглобина не достиг.

Уровень железа в плазме крови беременных Ia группы с АХЗ не менялся относительно такового до лечения, у беременных IIa группы с АХЗ возрос на 47% ($p=0,02088$), у беременных IIIa группы с АХЗ превысил таковой до лечения на 22,3% ($p=0,001523$).

Таблица 19 – Влияние ферротерапии на лабораторные показатели крови беременных с АХЗ (Mediana (Q25; Q75))

Группы	Нб г\л	Лейкоциты $\times 10^9$	Тромбоциты $\times 10^9$	СОЭ мм\ч	Железо мкмоль\л
Ia с АХЗ, n = 32	85 (80; 88)	8,99 (7.5; 9.35)	242,5 (210; 286)	38 (32.5; 46,5)	10,5 (9,55; 10,8)
Ia с АХЗ после лечения n = 19	104 ^ (99; 109)	8,7 (7.7; 10,9)	243 (182; 315)	30 (29; 35)	10,5 (9,9; 12,5)
IIa с АХЗ, n = 20	85 (76; 88)	7,7 (6.5; 8.55)	292 (223; 319)	36 (26; 43)	10,55 (10,2; 11,2)
IIa с АХЗ, после лечения n = 15	102 ^ (95,9; 106,5)	7,5 (6.9; 8.5)	222 (172; 288,5)	36,5 (28,5; 42)	15,5^ (14,5; 20)
IIIa с АХЗ, n = 32	83 (77; 88)	8,1 (6.95; 11,45)	250 (210,5; 326)	29,5 (20; 42)	12,1 (11,3; 13,35)
IIIa с АХЗ, после лечения n = 20	98^ (93; 103)	8,4 (6.8; 9.1)	250 (226; 304)	25 (23; 30)	14,8^ (10,5; 18,9)

Примечание: ^ – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Вилкоксона, достоверность изменения показателей при $p<0,05$ по сравнению с аналогичным показателем до лечения

Кроме этого, определен уровень эритропоэтина и гепсидина в плазме крови беременных с АХЗ до и после ферротерапии. Учитывая отсутствие значимых различий между группами, результаты были объединены.

Так, до лечения в плазме крови беременных с анемией хронических заболеваний наблюдалось уменьшение эритропоэтина (в 1,3 раза; $p<0,05$) и антибатное увеличение гепсидина (в 1,74 раза; $p<0,05$). После ферротерапии наблюдалось дальнейшее снижение эритропоэтина в 1,39 раза (в среднем до 7,6 мМЕ/мл; $p<0,05$) и рост содержания гепсидина в 2 раза (в среднем до 55,4нг/мл; $p<0,05$) относительно таковых до лечения [139, с. 67].

В таблице 20 приведены результаты исследования показателей окислительного метаболизма в эритроцитах крови беременных с анемией хронических заболеваний после лечения. В эритроцитах крови беременных с анемией хронических заболеваний и хроническим пиелонефритом выявлена отчетливая тенденция к снижению МСГ и МДА по сравнению с таковыми до лечения (соответственно, $p=0,003346$ и $p=0,0179$).

Таблица 20 – Влияние ферротерапии на содержание окисленных белков и МДА в эритроцитах крови беременных с АХЗ (Mediana (Q25; Q75))

Группы	РКПБ, нмоль/мл	МСГ, %	МДА, мкмоль/мл
Ia с АХЗ, n = 32	8,98 (3.866; 11,191)	16,03 (13.91; 17,41)	8,14 (5.89; 13,589)
Ia АХЗ, после лечения n = 19	4,57 (3.679; 5,44)	14,8 ^ (13.00; 14,80)	6,28^ (5.256; 6,90)
IIa с АХЗ, n = 20	9,74 (5.203; 11,827) 0, 00297	14,71 (12.99; 16,11)	8,85 (5.64; 14,74)
IIa с АХЗ, после лечения n = 15	5,79 (4,857; 6,191)	14,8^ (14.00; 14,80)	5,71 (5.00; 6,67)
IIIa с АХЗ, n = 32	7,84 (2.918; 14,398) 0, 0023	17,05 (14.99; 19,62)	7,05 (6.03; 9,23)
III a с АХЗ, после лечения n = 20	5,203 (4.571; 5,82)	15,0^ (13.50; 15,00)	5,64^ (5.00; 6,41)

После ферротерапии выявлено достоверное снижение МСГ в эритроцитах крови беременных с гестационным пиелонефритом относительно такового до лечения ($p=0,003346$). У беременных с анемией хронических заболеваний и хроническими болезнями внеклеточной локализации выявлено достоверное снижение как МСГ ($p=0,000293$), так и МДА ($p=0,043115$) относительно таковых до лечения.

В таблице 21 приведены результаты определения метилглиоксаля в эритроцитах крови беременных с анемией хронических заболеваний после ферротерапии.

Как следует из полученных данных, выявлена тенденция к увеличению содержания метилглиоксаля в эритроцитах крови беременных с анемией хронических заболеваний после лечения, но достоверности различий по сравнению с таковым до лечения не наблюдалось.

Таблица 21 – Влияние ферротерапии на содержание метилглиоксаля в эритроцитах крови беременных с АХЗ (Mediana (Q25; Q75))

Группы	МГ,%
Ia с АХЗ, n = 32	0,264 (0.172; 0,401)
Ia АХЗ, после лечения n = 19	0,592 (0.777; 0,615)
IIIa с АХЗ, n = 32	0,258 (0.193; 0,346)
III a с АХЗ, после лечения n = 20	0,493 (0.431; 0,543)

В таблице 22 приведены результаты исследования показателей окислительного метаболизма в плазме крови беременных с АХЗ после лечения. В плазме крови беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом выявлено достоверное снижение содержания КРБ на 80% относительно таковых до лечения ($p=0,007686$), но при этом отмечено достоверное увеличение АОРР и МДА по сравнению с таковыми до лечения в 1.4 ($p=0,011719$) и в 2 раза ($p=0,010863$), соответственно.

Таблица – 22 Влияние ферротерапии на содержание окисленных белков и МДА в плазме крови беременных с АХЗ (Mediana (Q25; Q75))

Группы	РКРБ, нмоль/мл	АОРР, нмоль/мл	МДА, нмоль/мл
Ia с АХЗ, n = 32	2,62 (2,01; 4,99)	0,352 (0,285; 0,419)	1,40 (0,93; 1,80)
Ia АХЗ, после лечения n = 19	1,45 ^ (1,342; 2,70)	0,49^ (0,426; 0,547)	2,81 ^ (2,52; 2,89)
IIIa с АХЗ, n = 20	3,06 (1,40; 6,94)	0,354 (0,270; 0,473)	1,44 (1,164; 1,77)
IIIa с АХЗ, после лечения n = 15	1,24^ (0,969; 2,12)	0,39^ (0,267; 0,594)	2,42^ (2,270; 2,65)
IIIa с АХЗ, n = 32	3,06 (1.965; 5,125)	0,342 (0,287; 0,424)	1,75(1,35; 1,93)
III a с АХЗ, после лечения n = 20	0,94^ (0,788; 2,140)	0,394^ (0,283; 0,531)	2,44^ (2,01; 2,65)

Примечание: ^ – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Вилкоксона, достоверность изменения показателей при $p<0,05$ по сравнению с аналогичным показателем до лечения

В плазме крови беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом выявлено достоверное 3-кратное снижение содержания КПБ относительно такового до лечения ($p=0,005062$), но при этом регистрировалось достоверное увеличение АОРР и МДА по сравнению с таковыми до лечения ($p=0,007686$; $p=0,005062$).

В плазме крови беременных с АХЗ и хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации наблюдалось достоверное трехкратное снижение содержания КПБ относительно таковых до лечения ($p=0,001474$) и достоверное увеличение АОРР и МДА по сравнению с таковыми до лечения в 1.4 ($p=0,003346$) и в 2 раза ($p=0,001474$).

В таблице 23 приведены данные по содержанию метилглиоксаля в плазме крови беременных после ферротерапии. Так, уровень метилглиоксаля в плазме крови беременных группы Ia с АХЗ после лечения достоверно превысил уровень такового до лечения в 4 раза.

Уровень метилглиоксаля в плазме крови беременных IIIa с АХЗ после лечения значимо превысил уровень такового до лечения в 3 раза.

Таблица 23 – Влияние ферротерапии на содержание метилглиоксаля в плазме крови беременных с АХЗ (Mediana (Q25; Q75))

Группы	МГ%	p
Ia с АХЗ, n = 32	0,136 (0.126; 0,159)	
Ia АХЗ, После лечения n = 19	0,541 [^] (0.522; 0,563)	p=0,043115
IIIa с АХЗ, n = 32	0,172 (0.152; 0,183)	
III a с АХЗ, после лечения n = 20	0,514 [^] (0.471; 0,568)	p=0,007686
Примечание: [^] – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Вилкоксона, достоверность изменения показателей при $p<0,05$ по сравнению с аналогичным показателем до лечения		

Следовательно, нашими исследованиями выявлена неоднозначная реакция показателей окислительного метаболизма на лечение АХЗ железосодержащими препаратами. В эритроцитах крови беременных с АХЗ наблюдалась отчетливая тенденция к снижению КПБ и МДА относительно таковых до лечения. В плазме крови зафиксирован достоверный рост АОРР, МДА и метилглиоксаля по сравнению с таковыми до лечения. В то же время наблюдалось достоверное снижение КПБ, но значений контроля достигнуто не было. Эти результаты позволяют сделать вывод о том, что лечение АХЗ

железосодержащими препаратами не только не способствует нормализации окислительного метаболизма, но провоцирует образование токсичных метаболитов АОРР, МДА и метилглиоксаля.

В таблицах 24 и 25 приведены результаты исследования содержания внеклеточных НК в эритроцитах и плазме крови беременных с АХЗ после лечения железосодержащими препаратами. Из данных таблицы 24 следует, что в эритроцитах крови беременных женщин с АХЗ после проведенного лечения не наблюдается нормализации уровня КРФ, вкДНК и РНК.

Таблица 24 – Влияние ферротерапии на содержание КРФ и вкНК, сорбированных на эритроцитах крови беременных с АХЗ (Mediana (Q25; Q75))

Группы	КРФ, мкг/мл	ДНК, мкг/мл	РНК, мкг/мл
1	2	3	4
Ia с АХЗ, n = 32	0,074 (0,021; 0,12)	0,045 (0,016; 0,068)	0,0046 (0,0031; 0,0086)
Ia АХЗ, после лечения n = 19	0,0055 (0,0048; 0,0066)	0,0084 (0,0069; 0,0102)	0,0043 (0,00267; 0,0051)
IIa с АХЗ, n = 20	0,085 (0,015; 0,164)	0,068 (0,035; 0,068)	0,0084 (0,005; 0,013)
IIa с АХЗ, после лечения n = 15	0,0059 (0,0021; 0,0065)	0,0091 (0,0078; 0,0103)	0,0053 (0,0018; 0,0065)
IIIa с АХЗ, n = 32	0,024 (0,012; 0,085)	0,017 (0,012; 0,068)	0,0045 (0,003; 0,015)
III a с АХЗ, после лечения n = 20	0,0055 (0,0049; 0,0069)	0,0097 [^] (0,0082; 0,0104)	0,0047 [^] (0,0019; 0,0065)

Примечание: [^] – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Вилкоксона, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем до лечения

Следует отметить, что достоверные различия по уровню вкДНК и вкРНК до и после лечения зафиксированы в крови беременных с АХЗ IIIa группы. После ферротерапии наблюдался достоверно низкий уровень вкДНК и вкРНК, сорбированных на эритроцитах, по сравнению с таковыми до лечения ($p=0,043115$).

Достоверные различия по сравнению с таковыми до лечения зафиксированы для вкДНК и РНК в плазме крови беременных с АХЗ IIIa группы (таблица 25).

Таблица 25 – Влияние ферротерапии на содержание КРФ и вкНК в плазме крови беременных с АХЗ (Mediana (Q25; Q75))

Группы	КРФ, мкг/мл	ДНК, мкг/мл	РНК, мкг/мл
Па с АХЗ до лечения, n = 20	0,015 (0,011; 0,0183)	0,0079 (0,0066; 0,0139)	0,0031 (0,0029; 0,0043)
Пас АХЗ, После лечения n = 15	0,0175 (0,0168; 0,0183)	0,00499 (0,00352; 0,0065)	0,0064 (0,0055; 0,0073)
Ша с АХЗ до лечения, n = 32	0,016 (0,015; 0,022)	0,006 (0,0035; 0,012)	0,0032 (0,0027; 0,0045)
Ша с АХЗ, после лечения n = 20	0,012 (0,011; 0,0149)	0,0051 [^] (0,0041; 0,0052)	0,0049 [^] (0,0073; 0,0065)
Примечание: [^] – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Вилкоксона, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем до лечения			

В плазме крови уровень вкДНК достоверно снижался по сравнению с таковыми до лечения ($p=0,043115$), тогда как уровень вкРНК, наоборот, возрастал ($p=0,043115$).

В таблице 26 приведены результаты исследования пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в эритроцитах и плазме крови беременных с АХЗ после лечения железосодержащими препаратами.

Из данных таблицы следует, что в эритроцитах крови беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом зафиксировано достоверное увеличение содержания аденина (в 1,86 раза; $p=0,043115$), гипоксантина (в 1,86 раза; $p=0,043115$), ксантина (в 1,7 раза; $p=0,043115$) и мочевой кислоты (в 1,5 раза; $p=0,043115$) по сравнению с таковыми до лечения.

В эритроцитах крови беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом зафиксирован достоверный рост содержания аденина (в 1,4 раза; $p=0,027709$), ксантина (в 1,5 раза; $p=0,027709$) и мочевой кислоты (в 1,4 раза; $p=0,027709$) по сравнению с таковыми до лечения.

В эритроцитах крови беременных с АХЗ и хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации наблюдалось достоверное снижение содержания аденина (на 21%; $p=0,007686$) при антибактериальном увеличении уровня ксантина ($p=0,007686$) и мочевой кислоты ($p=0,007686$) по сравнению с таковыми до лечения.

Таблица 26 – Влияние ферротерапии содержания пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в эритроцитах крови беременных с АХЗ (Mediana (Q25; Q75))

Группы	Аденин, ед. опт. пл.	Гуанин. ед. опт. пл.	Гипоксантин, ед. опт. пл.	Ксантин, ед. опт. пл.	Мочевая кислота, мкмоль/л
Ia с АХЗ, n = 32	462 (355; 613)	372,5 (309; 478)	438 (370; 537)	219 (156; 294)	106 (74; 149)
Ia АХЗ, после лечения n = 19	859 [^] (818; 896)	716 (690; 729)	813 [^] (766; 819)	378 [^] (144; 269)	156 [^] (156; 159)
IIa с АХЗ, n = 20	441 (321; 574)	416,5 (292; 517)	471,5 (365; 557)	217 (180; 269)	95 (84; 121)
IIa с АХЗ, после лечения n = 15	629 (404; 840)	548 (394; 698)	605 (405; 778)	318,5 [^] (263; 377)	133,5 [^] (92; 170)
IIIa с АХЗ, n = 32	517 (390; 599)	417 (333; 576)	507 (406; 620)	236 (176; 295)	100 (81; 145)
IIIa с АХЗ, после лечения n = 20	426 [^] (402; 596)	392 (384; 532)	417 (410; 563)	265 [^] (189; 325)	126 [^] (90; 178)
Примечание: [^] – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Вилкоксона, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем до лечения					

Из данных таблицы 27 следует, что в плазме крови беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом зафиксировано достоверное ($p=0,043115$) 70% увеличение содержания гуанина, гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты по сравнению с таковыми до лечения.

В плазме крови беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом зафиксирован достоверный рост содержания гипоксантина (на 26%, $p=0,043115$), ксантина ($p=0,0277709$) и мочевой кислоты ($p=0,0277709$) по сравнению с таковыми до лечения.

В плазме крови беременных с АХЗ и хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации после ферротерапии наблюдался

достоверный рост как аденина ($p=0,015157$), гуанина ($p=0,007686$), так и интермедиатов их катаболизма. Уровень гипоксантина в плазме крови беременных достоверно возрос на 32% ($p=0,011719$), ксантина – на 30% ($p=0,015157$), мочевой кислоты – на 46% ($p=0,007686$) по сравнению с таковыми до лечения.

Таблица 27 – Влияние ферротерапии на содержание пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в плазме крови беременных с АХЗ (Mediana (Q25; Q75))

Группы	Аденин, ед. опт. пл.	Гуанин. ед. опт. пл.	Гипоксантин, ед. опт. пл.	Ксантин, ед. опт. пл.	Мочевая кислота. мкмоль/л
Ia с АХЗ, n = 32	159 (137; 205)	205 (162; 311)	179 (133; 272)	187 (165; 232)	156 (120; 224)
Ia АХЗ, после лечения n = 19	247 (228; 259)	348 ^ (320; 358)	296 ^ (274; 312)	281^ (242; 293)	270 ^ (262; 301)
IIa с АХЗ, n = 20	143 (123; 179)	185 (147; 237)	170 (131; 225)	161 (116; 200)	177 (114; 204)
IIa с АХЗ, после лечения n = 15	173,5 (155; 219)	261,5 (213; 299)	214^ (193; 258)	207^ (158; 237)	190 ^ (123; 243)
IIIa с АХЗ, n = 32	145,5 (107,5; 188,5)	210 (164; 269)	179 (130; 220)	162 (130; 192)	145 (109; 182)
IIIa с АХЗ, после лечения n = 20	185 ^ (168; 197)	275 ^ (270; 295)	237 ^ (226; 258)	211 ^ (185; 214)	211 ^ (174; 235)
Примечание: ^ – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Вилкоксона, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем до лечения					

Также после лечения отмечен достоверный рост индекса ПТГ в эритроцитах крови беременных с АХЗ IIa ($p=0,046400$) и IIIa группы ($p=0,007686$) (таблица 28). В то же время коэффициент ИПО в эритроцитах

крови беременных женщин с АХЗ после ферротерапии менялся неоднозначно.

Так, у беременных с анемией хронических заболеваний и пиелонефритом наблюдался достоверный рост ИПО по сравнению с таковым до лечения ($p=0,043115$), тогда как у беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом этот показатель был достоверно ниже такового до лечения на 67% ($p=0,027709$), у беременных с АХЗ и хроническими заболеваниями внепочечной локализации – на 54% ($p=0,007686$). У обследованных всех групп после лечения коэффициенты ИПО и ПТГ были сопоставимы с контролем.

Таблица 28 – Влияние ферротерапии на коэффициенты ИПО и ПТГ в эритроцитах крови беременных с АХЗ (Mediana (Q25; Q75))

Группы	ИПО	ПТГ
Ia с АХЗ, n = 32	1,34 (1,207; 1,607)	0,55 (0,455; 0,628)
Ia АХЗ, После лечение n = 19	1,47 ^ (1,445; 1,508) 0,043115	0,53 (0,528; 0,532)
IIa с АХЗ, n = 20	2,139 (1,784; 2,289)	0,54 (0,491; 0,619)
IIa с АХЗ, После лечения n = 15	1,28 ^ (1,055; 1,429)	0,58 ^ (0,541; 0,658)
IIIa с АХЗ, n = 32	2,13 (1,863; 2,32)	0,525 (0,462; 0,605)
IIIa с АХЗ, после лечения n = 20	1,382 ^ (1,127; 1,415) 0,007686	0,56 ^ (0,541; 0,61141)
Примечание: ^ – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Вилкоксона, достоверность изменения показателей при $p<0,05$ по сравнению с аналогичным показателем до лечения		

Результаты расчета коэффициентов ИПО и ПТГ в плазме крови беременных с анемией хронических заболеваний после ферротерапии представлены в таблице 29. Из данных таблицы следует, что после ферротерапии значения коэффициента ИПО достоверно отличаются от таковых до лечения. Так, после ферротерапии коэффициент ИПО снизился у беременных с анемией хронических заболеваний всех обследуемых групп: у Ia группы ($p=0,043115$), у IIa (на 71%; $p=0,027709$), у IIIa – на 93% ($p=0,007686$) и был сопоставим с таковым контроля.

Таблица 29 – Влияние ферротерапии на коэффициенты ИПО и ПТГ в плазме крови беременных с АХЗ (Mediana (Q25; Q75))

Группы	ИПО	ПТГ
Ia с АХЗ, n = 32	0,55 (0,430; 0,628)	0,819 (0,727; 1,014)
Ia АХЗ, после лечения n = 19	0,54 ^ (0,516; 0,554)	0,807 (0,756; 0,818)
IIa с АХЗ, n = 20	1,05 (0,817; 1,132)	0,778 (0,685; 0,991)
IIa с АХЗ, после лечения n = 15	0,613 ^ (0,543; 0,744)	0,76 (0,717; 0,793)
IIIa с АХЗ, n = 32	1,085 (0,933; 1,264)	0,784 (0,690; 0,907)
IIIa с АХЗ, после лечения n = 20	0,562 ^ (0,536; 0, 611)	0,756 ^ (0,715; 0,792)
Примечание: ^ – статистически значимые различия по непараметрическому критерию Вилкоксона, достоверность изменения показателей при $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем до лечения		

Достоверное снижение индекса ПТГ после ферротерапии выявлено только у беременных IIIa группы ($p=0,010863$). Достоверных различий с контролем у беременных с АХЗ всех 3-х групп после ферротерапии зафиксировано не было.

Следовательно, полученные нами данные показывают неоднозначный эффект ферротерапии на изучаемые показатели. Прежде всего, обращает на себя внимание нарастающий дисбаланс между гепсидином и эритропоэтином у беременных с АХЗ после лечения препаратами железа.

В плазме крови беременных наблюдалось увеличение уровня АОПР, МДА и метилглиоксаля. Также в крови беременных с анемией хронических заболеваний всех трех групп после окончания ферротерапии зафиксировано увеличение вкНК, пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов.

По нашему мнению, накопление продуктов окислительного стресса обусловлено повышением генерации АФК за счет избыточного количества железа. Избыток железа возникает вследствие гепсидинового барьера [174].

По нашему мнению, негативным фактором является увеличение после ферротерапии пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов. Установлено, что ксантин и гипоксантин оказывают отрицательное влияние на состояние сосудистой стенки, приводя к нарушению ее функции и повреждению эндотелия [175]. Повреждение эндотелия может быть одним из факторов риска развития гестозов [176]. Персистирование в крови

беременных токсичных продуктов окислительного стресса – АОПР, МДА и метилглиоксала также следует рассматривать как негативное последствие ферротерапии.

Аккумуляция АОПР может способствовать прогрессированию хронических болезней почек, вызывать апоптоз подоцитов и повреждение эпителия почечных канальцев [177-179]. АОПР также рассматривается как независимый фактор риска кардиоваскулярных событий при хронической болезни почек [180].

АОПР способны активировать NAD(P)H оксидазу через протеинкиназа С-зависимый механизм и тем самым способствовать интрацеллюлярному образованию АФК в различных клетках [181]. Из этого следует, что избыточное образование АОПР способствует развитию стойкого окислительного стресса и поддерживает хронический воспалительный процесс у беременных с АХЗ.

Получены данные о том, что АОПР способны индуцировать агрегацию тромбоцитов, причем предположено, что именно внутриклеточное образование АФК является причиной активации тромбоцитов. Активированные тромбоциты адгезируются на эндотелии и стимулируют экспрессию эндотелиального тканевого фактора – основного инициатора коагуляции [182].

Известно, что при беременности развивается физиологическая гиперкоагуляция крови, особенно к концу III триместра, что рассматривается как гестационный адаптационный механизм подготовки организма женщины к родам [183]. В случае чрезмерной активности тромбоцитарного звена происходит дисрегуляция системы гемостаза, что приводит к усугублению нарушений в системе мать-плацента-плод [184].

Самостоятельный вклад в развитие гиперкоагуляции у беременных с анемией хронических заболеваний после ферротерапии может вносить и увеличение циркулирующих внеклеточных НК и КРФ. По нашему мнению, метаболические и структурные изменения эритроцитов также являются одним из факторов, провоцирующих гиперкоагуляцию в беременных.

Избыточное образование МДА также приводит к негативным последствиям, поскольку этот альдегид способен взаимодействовать с аминокислотными остатками лизина, гистидина и аргинина в белках, образуя основания Шиффа [185].

Кроме того, продукты метаболизма МДА могут также образовывать различные аддукты, индуцирующе спектр вредных реакций, в частности образование перекрестных связей между ДНК и белками [186, 187], что приводит к утрате биологической активности макромолекул. Особую чувствительность к действию МДА проявляют ферменты, белки-транспортеры, белки цитоскелета и белки-антиоксиданты [188].

Метилглиоксаль является метаболитом с выраженным цитотоксическим действием. С одной стороны, он проявляет позитивные свойства, подавляя рост патогенных микроорганизмов, с другой стороны метилглиоксаль, взаимодействуя с макромолекулами, вызывает их модификацию с

последующей утратой биологической активности. Метилглиоксаль способен индуцировать окислительный стресс [189].

Установлено, что метилглиоксаль оказывает выраженный негативный эффект на клетки крови. Причем в случае эритроцитов метилглиоксаль индуцировал гемолиз и изменение осмотической резистентности; в лейкоцитах – повреждение ДНК, снижение жизнеспособности клеток и накопление гликированных продуктов, в случае тромбоцитов – снижение активности эктонуклеаз и аденозиндезаминазы [190].

Следовательно, ферротерапия анемии хронических заболеваний у беременных вызывает каскад метаболических нарушений, которые могут привести к осложнениям течения беременности.

3.4 Патогенетическая оценка метаболических нарушений в крови беременных с анемией хронического воспаления

Развитие анемии хронических заболеваний при беременности сопровождается выраженными метаболическими нарушениями в эритроцитах. Обращает на себя внимание резкое снижение уровня реактивных карбонильных производных белков в эритроцитах крови беременных женщин.

Мы предполагаем, что карбонилирование белков эритроцитов на определенном уровне является положительным фактором, влияющим на стабильность цитоскелета и способность красных клеток к деформации.

Снижение карбонилирования эритроцитарных белков может привести к дестабилизации цитоскелета, мембранных белков и нарушению способности эритроцитов к деформабильности. Аргументом в пользу корректности этого предположения являются наши результаты, демонстрирующие выраженный тренд к снижению метилглиоксаля в эритроцитах, поскольку имеются данные о том, что ряд карбонильных производных (глиоксаль, гликоальдегид, 3-дезоксиглюкозон и т.д.) вызывают снижение деформабильности мембран эритроцитов [191].

Другим объяснением снижения уровня карбонильных производных, по нашему мнению, является парадокс «снижения субстрата», т.е. персистенция в эритроцитах окисленных белков, главным образом, гемоглобина. Карбонилирование гемоглобина в настоящее время рассматривают как одну из форм его посттрансляционной модификации окислительным стрессом [192, 193]. Внутриклеточные метаболические изменения в эритроцитах, связанные с окислительным стрессом, и нарушение деформабильности могут привести к усилению суицидальной смерти эритроцитов – эриптозу [194].

Нами было обнаружено достоверное снижение метилглиоксаля в эритроцитах и плазме крови беременных с хроническими воспалительными заболеваниями. Вероятной причиной является активация глиоксалазной системы, основной функцией которой является детоксикация метилглиоксаля [195]. Другой вероятной причиной является изменение интенсивности гликолиза.

По нашему мнению, это можно рассматривать как своего рода защитную реакцию организма беременных женщин, направленную на сохранение

эритроцитарного пула и предотвращения развития анемии, так как метилглиоксаль способен индуцировать внутриклеточный окислительный стресс [196] и стимулировать суицидальную смерть эритроцитов [197].

В эритроцитах крови беременных женщин с анемией хронических заболеваний обнаружено увеличение уровня мембраносвязанного гемоглобина, что не наблюдалось у беременных с хроническими воспалительными заболеваниями.

По нашему мнению, рост МСГ приводит к каскаду взаимосвязанных внутриклеточных нарушений, включая дезорганизацию регуляции метаболизма углеводов, индукцию образования АФК и усиление внутриклеточного окислительного стресса и воспалительного ответа, а также дестабилизацию мембран и цитоскелета [198-201].

В плазме крови беременных наблюдается развитие окислительного стресса, что документируется ростом окисленных белков, так и продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида. Реактивные карбонильные производные белков и АОРР являются маркерами окислительной модификации белков [202].

АОРР образуются при взаимодействии НОС1 с белками плазмы крови, чаще всего альбумином, фибриногеном и липопротеинами [203]. Нейтрофилы, моноциты и тканевые макрофаги высвобождают миелопероксидазу, которая катализирует образование НОС1. НОС1 играет важную роль в защите от различных патогенов [204]. Но ее избыточное образование приводит к повреждению биомолекул, главным образом, белков, что имеет место при остром и хроническим воспалении.

Образование карбонильных производных белков происходит по нескольким механизмам, включая взаимодействие с активными формами кислорода, окислением остатков лизина, аргинина, пролина и треонина, а также взаимодействием с продуктами перекисного окисления липидов, особенно альдегидами, и т.д. [205].

Следовательно, в плазме крови беременных как с АХЗ, так и с хроническими воспалительными заболеваниями развивается стойкий окислительный стресс как за счет активации перекисного окисления липидов (о чем свидетельствует увеличение концентрации МДА), так и за счет окислительной модификации белков, что документируется ростом карбонильных производных белков и АОРР. Одной из причин развития окислительного стресса является воспалительный процесс, но персистенция воспаления, в свою очередь, является следствием стойкого окислительного стресса [206].

Вместе с тем, в эритроцитах крови беременных как с анемией хронических заболеваний, так и хроническими воспалительными заболеваниями наблюдается снижение карбонильных производных, что можно рассматривать как вероятный фактор дестабилизации белков цитоскелета.

С другой стороны, снижение уровня метилглиоксаля в плазме и эритроцитах крови беременных основных групп и групп сравнения, по

нашему мнению, можно рассматривать как своего рода защитную реакцию, направленную на лимитирование внутриклеточного окислительного стресса и поддержание деформабильности эритроцитов крови беременных.

Исследование КРФ и внеклеточных нуклеиновых кислот показало, что в эритроцитах крови беременных с анемией хронических заболеваний и с хроническими воспалительными заболеваниями без анемии хронических заболеваний наблюдалось снижение сорбции как вкРНК, так и вкДНК. В то же время в плазме крови беременных основных групп и групп сравнения выявлено достоверное увеличение КРФ, вкРНК и вкДНК.

Существуют противоречивые мнения по поводу вкДНК в плазме крови беременных женщин. Прежде всего, следует отметить, что у беременных изучают общую вкДНК и ее фракции: фетальную вкДНК и собственно материнскую вкДНК.

Так, Karapetyan A.O. и соавт. не обнаружили значимых изменений как общей вкДНК, так и её фракций, но выявили снижение материнской вкДНК в плазме крови беременных с анемией [207]. В то же время высказана другая точка зрения, что в течение беременности возрастает интенсивность апоптоза, что приводит к высвобождению вкДНК повышению её концентрации в плазме крови беременных.

В наших исследованиях мы обнаружили увеличение вкДНК у беременных с АХЗ, тогда как у беременных с хроническими воспалительными заболеваниями этот показатель не отличался от контроля. Повышение концентрации вкДНК в крови следует рассматривать как негативный фактор, поскольку она способна менять гемодинамические свойства крови, индуцировать окислительный стресс и стимулировать провоспалительный ответ [208, 209].

Снижение сорбции вкДНК и вкРНК на мембранах эритроцитов, по нашему мнению, можно объяснить структурными изменениями белков эритроцитарных мембран и утратой сайтов связывания вкНК. Увеличение КРФ в плазме крови беременных с анемией хронических заболеваний и с хроническими заболеваниями без анемии хронических заболеваний можно объяснить активацией нуклеаз.

Следовательно, в плазме крови беременных с АХЗ обнаружено увеличение концентрации вкДНК, что не наблюдалось у беременных с хроническими воспалительными заболеваниями, что позволило предложить новый прогностический критерий. В плазме крови беременных основных групп и групп сравнения выявлено увеличение вкРНК и КРФ. В то же время наблюдалось снижение сорбции как вкНК на эритроцитах крови.

Исследование уровня пуриновых оснований и оксипуринов показало снижение ксантина только у группы беременных с анемией хронических заболеваний и хроническим пиелонефритом. У беременных с хроническим пиелонефритом и гестационным пиелонефритом наблюдалось увеличение гуанина при снижении ксантина в плазме крови.

Индекс пуринового обмена в эритроцитах достоверно возрастал в эритроцитах крови беременных с анемией хронических заболеваний и

гестационным пиелонефритом и с анемией хронических заболеваний, и с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации. У беременных соответствующих групп сравнения (IIb и IIIb) зафиксирована тенденция к повышению ИПО. В плазме крови беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом и с АХЗ и с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации, а также у беременных соответствующих групп сравнения выявлено достоверное увеличение ИПО.

Исследованию пуринового обмена при осложнениях беременности посвящено ограниченное количество исследований. Так, показано, что у женщин с артериальной гипертензией, вызванной беременностью, в плазме крови меняется концентрация гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты, причем обнаружена зависимость между интенсивностью катаболизма пуринов в плазме и индексами благополучия плода и новорожденного (to fetal well-being indices).

Показана достоверная корреляция между содержанием гипоксантина и значением диастолического давления у беременных женщин [210]. В другом исследовании было показано взаимосвязь между профилем метаболитов пуринового обмена в плазме крови беременных и риском развития осложнений беременности. [211].

Нашими исследованиями установлено увеличение ИПО как в плазме крови беременных основных групп и групп сравнения, так и в эритроцитах беременных с анемией хронических заболеваний. Вполне вероятно, что основной причиной является именно хронический воспалительный процесс, тем более что ранее проведенными исследованиями показано изменение содержания катаболитов пуринов в крови больных с хроническими болезнями почек. В любом случае, полученные данные доказывают необходимость углубленного изучения катаболитов обмена пуринов при патологии беременности.

Среди клиницистов нет единого мнения относительно целесообразности назначения ферропрепаратов при анемии хронических заболеваний [73, с. 19, 212]. Полученные нами данные показывают, что назначение железосодержащих препаратов беременным с анемией хронических заболеваний провоцировали выраженные метаболические нарушения, особенно со стороны окислительного метаболизма в плазме крови и катаболизма пуринов в эритроцитах и плазме крови. Одной из причин является плохая всасываемость железа в кишечнике, особенно при увеличении уровня гепсидина.

В наших исследованиях мы наблюдали тенденцию к увеличению уровня гепсидина в крови женщин с АХЗ, что совпадает с данными литературы [213]. Избыток железа приводит к образованию высокотоксичных гидроксид-радикалов, что и провоцирует образование в плазме крови АОСР, МДА и метилглиоксала.

Нами впервые было зафиксировано увеличение содержания свободных пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в эритроцитах и плазме крови беременных с АХЗ после ферротерапии.

По нашему мнению, следствием этих изменений со стороны свободных пуриновых оснований и оксипуринов является аккумуляция мочевой кислоты, ксантина, гипоксантина и образование пероксида водорода при катаболизме гипоксантина [214].

Образующийся пероксид водорода вносит вклад в интенсификацию окислительного стресса, что согласуется с нашими данными, показавшими увеличение в плазме крови беременных с АХЗ АОПР, МДА и метилглиоксаля. Избыток метилглиоксаля приводит к образованию конечных продуктов гликирования (advanced glycation end products – AGE), которые, в свою очередь, взаимодействуют с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами, вызывая их повреждение, что результируется цитотоксичностью и запуском апоптоза. В эритроцитах метилглиоксаль вызывает хрупкость мембраны и гемолиз [215]. Метилгликосаль – опосредованный механизм образования AGE рассматривают как звено патогенеза диабета, уремии и гипертензии [216].

Ксантин и гипоксантин вызывают вазоконстрикцию и способны индуцировать нарушение эндотелия. Увеличение концентрации мочевой кислоты приводит к прогрессированию артериальной гипертензии, патологии почек, повреждения сосудов [217].

Одной из особенностей метаболизма эритроцитов является реутилизация пуриновых интермедиатов по путям спасения [218]. Обращает на себя внимание тот факт, что в эритроцитах крови беременных с АЗХ после ферротерапии возрастает содержание аденина, ксантина и мочевой кислоты. Это позволяет предположить изменение активности ферментов спасения, что доказывает глубокие метаболические нарушения в красных клетках.

Вероятным механизмом влияния избытка железа на катаболизм пуринов являются белки, участвующие в метаболизме железа. Так, показано, что риск гиперурикемии ассоциирован с уровнем ферритина, трансферина и гемоглобина [146]. Выявленный нами феномен требует дальнейшего изучения в рамках самостоятельного исследования.

Таким образом, полученные нами данные показали, что в крови беременных с анемией хронических заболеваний, так и беременных с хроническими воспалительными заболеваниями без АХЗ развиваются выраженные метаболические нарушения.

Определены как общие паттерны метаболических нарушений, так и выявлены специфичные для анемии хронических заболеваний изменения, касающиеся содержания реактивных карбониловых производных и МСГ в эритроцитах, а также вкДНК в плазме крови. Ферротерапия не только не способствует нормализации метаболических нарушений в крови беременных с анемией хронических заболеваний, но и провоцирует избыточное образование токсичных АОПР, МДА и метилглиоксаля, а также продуктов катаболизма пуринов. Эти результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра терапевтических подходов к лечению анемии хронических заболеваний у беременных.

Полученные результаты проведенного нами исследования были использованы для разработки алгоритма диагностики анемии хронических заболеваний у беременных, выявления прогностических критериев развития АХЗ [219, 220] и разработки схемы патогенетических ассоциаций при анемии хронических заболеваний у беременных женщин [221].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Вне зависимости от вида хронического воспалительного заболевания у всех беременных с АХЗ зафиксирован единый характер ответа со стороны изучаемых показателей: достоверное ($p=0.000001$) снижение уровня эритропоэтина при антиблатном увеличении содержания гепсидина.

2. Уровень мембраносвязанного гемоглобина был выше контроля у беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом ($p=0,044104$) и беременных с АХЗ и с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации ($p=0,005511$). У беременных групп сравнения этот показатель был сопоставим с контролем. В эритроцитах и плазме крови беременных с АХЗ и групп сравнения отмечено значимое снижение метилглиоксала по сравнению с контролем.

3. В эритроцитах крови беременных женщин с АХЗ отмечено достоверное снижение уровня реактивных карбонильных производных белков относительно контроля. Так, у беременных женщин с АХЗ и хроническим пиелонефритом этот показатель был ниже контроля в 2,4 раза ($p=0,000854$), у беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом – в 2 раза ($p=0,00297$), у беременных с анемией хронических воспалительных заболеваний внепочечной локализации – в 2,7 раза ($p=0,0023$). У беременных групп сравнения отмечена тенденция к снижению РКПБ.

4. Уровень реактивных карбонильных производных белков в плазме крови беременных с АХЗ достоверно отличался от такового контроля. Так, у беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом этот показатель превышал контроль в 3,6 раза ($p=0,00014$), у беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом – в 4,6 раза ($p=0,003$), у беременных с АХЗ и хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации – в 4,6 раза ($p=0,000353$). Сопоставление с группами сравнения показало значимое увеличение РКПБ в плазме крови беременных с АХЗ, соответственно, в 4,6 раза (Ia от Ib $p=0,000007$), в 6 раз (IIa от IIб $p=0,002601$) и в 5,7 раза (IIIa от IIIб $p=0,000006$).

5. Содержание АОРР в плазме крови беременных с АХЗ и групп сравнения значимо превышали таковой контроля. Так, у беременных Ia группы этот показатель превышал контроль в 1,47 раза ($p=0,006737$), у беременных IIa группы – в 1,48 раза ($p=0,00827$), у беременных IIIa группы – в 1,43 раза ($p=0,006258$). В то же время у беременных Ib группы уровень АОРР в плазме крови превышал таковой контроля в 1,56 раза ($p=0,012842$), у беременных IIб группы – в 1,7 раза ($p=0,00124$), у беременных IIIa группы – в 1,77 раза ($p=0,000191$).

6. Уровень вкРНК, сорбированных на эритроцитах, значимо снижался у беременных с АХЗ. Так, у беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом этот показатель был ниже контроля в 19,8 раза ($p=0,000005$), у беременных с АХЗ и гестационным пиелонефритом – в 10,8 раза по сравнению с контролем

($p=0,000053$), у беременных с АХЗ и с хроническими воспалительными заболеваниями внепочечной локализации – в 20,2 раза ($p=0,000013$). У беременных групп сравнения наблюдалось значимое снижение содержания КРФ, вкРНК и вкДНК по сравнению с контролем.

7. В плазме крови беременных с АХЗ зафиксирован единый тренд: значимое увеличение содержание КРФ, вкРНК и вкДНК относительно контроля. У беременных групп сравнения в плазме крови достоверно ($p=0,00137$) возрос уровень КРФ и вкРНК. При сопоставлении значений вкНК в плазме крови беременных основных групп и групп сравнения выявлены значимые отличия по уровню вкДНК.

8. В плазме крови беременных всех обследованных групп наблюдалось увеличение интенсивности обмена пуринов. В эритроцитах крови беременных с АХЗ и хроническим пиелонефритом и группы сравнения интенсивность обмена пуринов снижалась, тогда как у беременных остальных групп она возрастала.

9. Ферротерапия сопровождалась дальнейшим снижением РКПБ в эритроцитах крови беременных с АХЗ относительно таковых до лечения. В плазме крови зафиксирован значимый рост АОРР (в 1,4; $p=0,011719$), МДА (в 2 раза; $p=0,010863$) и метилглиоксаля (в 4 раза; $p=0,043115$) по сравнению с таковыми до лечения. Наблюдалось достоверное увеличение содержания пуриновых оснований и интермедиатов их катаболизма в плазме и эритроцитах крови беременных с АХЗ по сравнению с таковыми до лечения. После ферротерапии наблюдалось значимое снижение эритропоэтина и рост содержания гепсидина относительно таковых до лечения.

10. Разработана рабочая гипотеза, объясняющая причины и следствие метаболических нарушений в крови беременных с анемией хронических заболеваний.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia: report 1993–2005: WHO global database on anaemia. – Geneva: World Health Organization, 2008. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf. 28.11.2016
- 2 Xiangping L., Tingchao H., Kai Y., Qian L., Rashad A., Guifang G., Yong X. /Markers of Iron Status Are Associated with Risk of Hyperuricemia among Chinese Adults: Nationwide Population-Based Study //Nutrients. – 2018. – Vol. 10 (2). – P. 191.
- 3 Scholl T. O. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation and the neonate's iron endowment //Nutr. Rev. – 2011. – Vol. 69, Suppl. 1. – P. 23-29.
- 4 Сорокина А. В. Анемия у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №5. – С. 132-137.
- 5 Аиари М. Роль показателей гепцидина и эндогенного эритропоэтина для определения лечебной тактики при анемиях беременных: автореф. ...канд. мед. наук. – Рязань, 2017. – 24 с.
- 6 Рукавицын О. А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции //Онкогематология. – 2016. – №1. – С. 37-46.
- 7 Dev S., Babitt J. L. Overview of Iron Metabolism //Health and Disease Nemedial Int. – 2017. – Vol. 21(Suppl 1). – P. S6-S20.
- 8 Yoo J. H., Maeng H. Y., Sun Y. K., Kim Y. A., Park D. W., Park T. S., Lee S. T., Choi J. R. Oxidative status in iron-deficiency anemia //J. Clin Lab Anal. –2009. – Vol. 23(5). – P. 319-323.
- 9 Casanueva E., Viteri F. E. Iron and Oxidative Stress in Pregnancy //The Journal of Nutrition. – 2003. –Vol. 133, Is. 5. – P. 1700S-1708S.
- 10 Nagababu E., Gulyani S., Earley Ch. J., Cutler R. G., Mattson M. P., Rifkind J. M. Iron-Deficiency Anemia Enhances Red Blood Cell Oxidative Stress //Free Radic Res. – 2008. – Vol. 42 (9). – P. 824-829.
- 11 Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease //Blood Reviews. – 2002. – Vol. 16, Issue 2. – P. 87-96.
- 12 Santosh H. N., Nagaraj T., Sasidaran A. Anemia of chronic disease: A comprehensive review //Journal of Medicine, Radiology, Pathology & Surgery. – 2015. – Vol. 1. – P. 13-16.
- 13 Suprun S. V., Lebedko O. A., Kozlov V. K. Activating of free-radical oxidization as factor of risk of damage of cellular membranes of red corpuscles at the complicated flow of pregnancy //Taurian Medical and Biological Bulletin. – 2011. – Т. 14, № 3. – P. 231-234.
- 14 Орешников Е. В., Орешникова С. Ф. Пурины крови и ликвора у беременных //Анестезиология и реаниматология. – 2015.– №4.– С. 29-33.
- 15 Bianchi D. W. Circulating fetal DNA: its origin and diagnostic potential – a review //Placenta. – 2004. – Vol. 25. – P. S93-S101.

- 16 Konečná B., Lauková L., Vlková B. Immune activation by nucleic acids: A role in pregnancy complications //Scand. J. Immunol. – 2018. – Vol. 87(4). – P. 12651.
- 17 Ermakov A. V., Konkova M. S., Kostyuk S. V., Izevskaya V. L., Baranova A., Veiko N. N. Oxidized Extracellular DNA as a Stress Signal in Human Cells //Oxid Med Cell Longev. – 2013. – Vol. 5. – P. 35-38.
- 18 Glebova K., Veiko N., Kostyuk S., Izhevskaya V., Baranova A. Oxidized extracellular DNA as a stress signal that may modify response to anticancer therapy //Cancer Lett. – 2015. – Vol. 356 (1). – P. 22-33.
- 19 Клинический протокол «Анемия беременных», утвержденный на заседании Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан, протокол № 23 от 12 декабря 2013 г. <https://diseases.medelement.com/disease/анемия-беременных/13806> (дата обращения 10.01.2017)
- 20 Galaris D., Pantopoulos K. Oxidative stress and iron homeostasis: mechanistic and health aspects //Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2008. – Vol. 45. – P. 1-23.
- 21 Yeh K. Y., Yeh M., Mims L., Glass J. Iron feeding induces ferroportin 1 and hephaestin migration and interaction in rat duodenal epithelium //Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2009. – Vol. 296. – P. G55-G65.
- 22 Schmidt P. J. Regulation of Iron Metabolism by Heparin under Conditions of Inflammation //J. Biol Chem. – 2015. – Vol. 290 (31). – P. 18975-18983.
- 23 Gunshin H., Fujiwara Y., Custodio A. O., et al. Slc11a2 is required for intestinal iron absorption and erythropoiesis but dispensable in placenta and liver //J Clin Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 1258-1266.
- 24 Som D., Jodie L. Babitt Overview of Iron Metabolism in Health and Disease //Hemodial Int. – 2017. – Jun; 21(Suppl 1). – P. S6-S20.
- 25 Левина А. А., Казюкова Т. В., Цветаева Н. В. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа //Педиатрия. – 2008. – №87(1). – С.67– 74.
- 26 Маянский Н. А., Семикина Е. Л. Гепсидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер //Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – №1. – С. 18-23.
- 27 Babitt J. L., Huang F. W., Wrighting D. M. et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression //Nat. Genet. – 2006. –Vol. 38. – P. 531-539.
- 28 Pak M., Lopez M. A., Gabayan V. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity //Blood. – 2006. –Vol. 108. – P. 3730-3735.
- 29 Wrighting D. M., Andrews N. C. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3 //Blood. – 2006. – Vol. 108. – P. 3204-3209.
- 30 Verga Falzacappa M. V., Spasic M. V., Kessler R. STAT-3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation //Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 353-358.

- 31 Hentze M. W., Muckenthaler M. U., Galy B., Camaschella C. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism //Cell. – 2010. – Vol. 142. – P. 24-38.
- 32 Olsson K. S., Norrby A. Comment to: Hepcidin: from discovery to differential diagnosis //Haematologica. – 2008. – Vol. 93. – P. e51.
- 33 Nemeth E., Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism //Acta Haematol. – 2009. – Vol. 122. – P. 78-86.
- 34 Lee P. L., Beutler E. Regulation of hepcidin and iron-overload disease //Annu. Rev. Pathol. – 2009. – Vol. 4. – P. 489-515.
- 35 Ponka P., Beaumont C., Richardson D. R. Function and regulation of transferrin and ferritin //Semin. Hematol. – 1998. – Vol. 35. – P. 35-54.
- 36 Ohgami R. S., Campagna D. R., Greer E. L., Antiochos B., McDonald A., Chen J., Sharp J. J., Fujiwara Y., Barker J. E., Fleming M. D. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells //Nat. Genet. – 2005. – Vol. 37. – P. 1264-1269.
- 37 Hentze M. W., Muckenthaler M. U., Galy B., Camaschella C. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism //Cell. – 2010. – Vol. 142. – P. 24-38.
- 38 Zhang D. L., Ghosh M. C., Rouault T. A. The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis – an update //Front Pharmacol. – 2014. – Vol. 5. – P. 124.
- 39 Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: an update //Ann. NY Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1012. – P. 5-13.
- 40 Piccinelli P., Samuelsson T. Evolution of the iron-responsive element //RNA. – 2007. – Vol. 13. – P. 952-966.
- 41 Kato J., Kobune M., Ohkubo S., Fujikawa K., Tanaka M., Takimoto R., Takada K., Takahari D., Kawano Y., Kohgo Y. Iron/IRP-1-dependent regulation of mRNA expression for transferrin receptor, DMT1 and ferritin during human erythroid differentiation //Exp Hematol. – 2007. – Vol. 35. – P. 879-887.
- 42 Wallander M. L., Leibold E. A., Eisenstein R. S. Molecular control of vertebrate iron homeostasis by iron regulatory proteins //Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – Vol. 1763. – P. 668-689.
- 43 Volz K. The functional duality of iron regulatory protein 1 //Curr. Opin. Struct. Biol. – 2008. – Vol. 18. – P. 106-111.
- 44 Styś A., Starzyński R. R., Lipiński P. The role of iron regulatory proteins in the control of iron metabolism in mammals //Journal of Biotechnology, Computational Biology and Bionanotechnology. – 2011. – Vol. 92(1). – P. 66-75.
- 45 Zhi D. Zh., Eng-King T. Iron regulatory protein (IRP)–iron responsive element (IRE) signaling pathway in human neurodegenerative diseases //Mol. Neurodegener. – 2017. – Vol. 12. – P. 75.
- 46 Ma J., Haldar S., Khan M. A., Sharma S. D., Merrick W. C., Theil E. C., Goss D. J. Fe²⁺ binds iron responsive element-RNA, selectively changing protein-binding affinities and regulating mRNA repression and activation //Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. – Vol. 109. – P. 8417-8422.

- 47 Anderson G. J., Frazer D. M., McLaren G. D. Iron absorption and metabolism //Curr Opin Gastroenterol. – 2009. – Vol. 25(2). – P. 129-135.
- 48 Finberg K. E. Regulation of systemic iron homeostasis //Curr Opin Hematol. – 2013. – Vol. 20(3). – P. 208-214.
- 49 Richardson D. R., Lane D. J., Becker E. M., Huang M. L., Whitnall M., Rahmanto Y. S., Sheftel A. D., Ponka P. Mitochondrial iron trafficking and the integration of iron metabolism between the mitochondrion and cytosol //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. – Vol. 107. – P. 10775-10782.
- 50 Shaw G. C., Cope J. J., Li L., Corson K., Hersey C., Ackermann G. E., Gwynn B., Lambert A. J., Wingert R. A., Traver D., et al. Mitoferrin is essential for erythroid iron assimilation //Nature. – 2006. – Vol. 440. – P. 96-100.
- 51 Paradkar P. N., Zumbrennen K. B., Paw B. H., Ward D. M., Kaplan J. Regulation of mitochondrial iron import through differential turnover of mitoferrin 1 and mitoferrin 2 //Mol. Cell. Biol. – 2009. – Vol. 29. – P. 1007-1016.
- 52 Anderson G. J., Frazer D. M., McLaren G. D. Iron absorption and metabolism //Curr Opin Gastroenterol. – 2009. – Vol. 25(2). – P. 129-135.
- 53 Rytter S. W., Tyrrell R. M. The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity. Heme oxygenase has both pro- and antioxidant properties //Free Radical Biol. Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 289-309.
- 54 Johnson D. C., Dean D. R., Smith A. D., Johnson M. K. Structure, function, and formation of biological iron–sulfur clusters //Annu. Rev. Biochem. – 2005. – Vol. 74. – P. 247-281.
- 55 Lill R. Function and biogenesis of iron-sulphur proteins //Nature. – 2009. – Vol. 460. – P. 831-838.
- 56 Ye H., Rouault T. A. Human iron-sulfur cluster assembly, cellular iron homeostasis, and disease //Biochemistry. – 2010. – Vol. 49. – P. 4945-4956.
- 57 Keel S. B., Doty R. T., Yang Z., Quigley J. G., Chen J., Knoblauch S., Kingsley P. D., DeDomenico I., Vaughn M. B., Kaplan J. A heme export protein is required for red blood cell differentiation and iron homeostasis //Science. – 2008. – Vol. 319. – P. 825-828.
- 58 Arosio P., Ingrassia R., Cavadini P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more. Biochim //Biophys. Acta. – 2009. – Vol. 1790. – P. 589-599.
- 59 Shi H., Bencze K. Z., Stemmler T. L., Philpott C. C. A cytosolic iron chaperone that delivers iron to ferritin //Science. – 2008. – Vol. 320. – P. 1207-1210.
- 60 Zhang Y., Mikhael M., Xu D., Li Y., Soe-Lin S., Ning B., Li W., Nie G., Zhao Y., Ponka P. Lysosomal proteolysis is the primary degradation pathway for cytosolic ferritin and cytosolic ferritin degradation is necessary for iron exit. Antioxid //Redox Signaling. – 2010. – Vol. 13. – P. 999-1009.
- 61 Wang J., Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism //Biochem J. – 2011. – Vol. 434 (Pt 3). – P. 365-381.
- 62 Recalcati S., Gammella E., Buratti P., Cairo G. Molecular regulation of cellular iron balance //IUBMB Life. – 2017. – Vol. 69(6). – P. 389-398.

- 63 La A., Nguyen T., Tran K., Sauble E., Tu D., Gonzalez A., Kidane T. Z., Soriano C., Morgan J., Doan M. Mobilization of iron from ferritin: New steps and details //Metallomics. – 2018. – Vol. 10. – P. 154-168.
- 64 DeDomenico I., Vaughn M. B., Li L., Bagley D., Musci G., Ward D. M., Kaplan J. Ferroportin-mediated mobilization of ferritin iron precedes ferritin degradation by the proteasome //EMBO J. – 2006. – Vol. 25. – P. 5396-5404.
- 65 Linder M. C. Mobilization of Stored Iron in Mammals: A Review //Nutrients. – 2013. – Vol. 5(10). – P. 4022-4050.
- 66 Kidane T. Z., Sauble E., Linder M. C. Release of iron from ferritin requires lysosomal activity //Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. 445-455.
- 67 La A., Nguyen T., Tran K., Sauble E., Tu D., Gonzalez A., Kidane T. Z., Soriano C., Morgan J., Doan M. Mobilization of iron from ferritin: New steps and details //Metallomics. – 2018. – Vol. 10. – P. 154-168.
- 68 Bou-Abdallah F., Paliakkara J. J., Melman G., Melman A. Reductive Mobilization of Iron from Intact Ferritin: Mechanisms and Physiological //Implication Pharmaceuticals (Basel). – 2018. – Vol. 11(4). – P. 120.
- 69 Arosio P., Elia L., Poli M. Ferritin, cellular iron storage and regulation //UBMB Life. – 2017. – Vol. 69(6). – P. 414-422.
- 70 Maternal anaemia and preterm birth: a prospective cohort study /Q. Zhang [et al.] //International Journal of Epidemiology. – 2009. – Vol. 38. – P. 1380-1389.
- 71 Scholl T. O. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant //Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 81, №5. – P. 1218S-1222S.
- 72 World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia: report 1993-2005: WHO global database on anaemia. – Geneva: World Health Organization, 2008. – URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf. (дата обращения 25.01.2018)
- 73 Вазенмиллер Д. В., Омертаева Д. Е., Айтишева Л. Б., Понамарева О. А. Анемия при беременности: распространенность, диагностика, способы коррекции //Медицина и экология. – 2018. – №2. – С. 8-23.
- 74 Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М., 1999. – С. 373-392.
- 75 Сорокина А. В. анемия у беременных //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №5. – С. 132-137.
- 76 Sifakis S., Pharmakides G. Anemia in pregnancy //Anne NY Acad Sci. – 2000. – Vol. 900. – P. 125-136.
- 77 Alper B. S., Kimber R., Reddy A. K. A Using ferritin levels to determine iron-deficiency anemia in pregnancy //J Fam Pract. – 2000. – Vol. 49, № 9. – P. 829-832.
- 78 Демихов В. Г., Морщакова Е. Ф., Румянцев А. Г. Патогенез и лечение анемий беременных. – М.: Практическая медицина, 2015. – 224 с.
- 79 Гончарик И. И., Малая Т. В. Анемия хронических заболеваний //Военная медицина. – 2013. – №3. – С. 152-154.

- 80 Рукавицын О. А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции //Онкогематология. – 2016. – №1. – С. 37-46.
- 81 Гончарик И. И., Малая Т. В. Анемия хронических заболеваний //rep.bsmu.by>bitstream/handle/BSMU...Анемия.pdf... . (Дата обращения 15.02.2018)
- 82 Андреевичев Н. А., Балеева Л. В. Анемия хронических заболеваний //Российский медицинский журнал. – 2014. – №2. – С. 50-55.
- 83 Фомина И. Г. Внутренние болезни. – М.: Медицина, 2008. – 720 с.
- 84 Madu A. J., Ughasoro M. D. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review //Med Princ Pract. – 2017. – Vol. 26 (1). – P. 1-9.
- 85 Weiss G., Goodnough L. T. Anemia of Chronic Disease //N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 352. – P. 1011-1023.
- 86 Долгов В. В., Луговская С. А., Морозова Т. В., Почтарь М. Е. Лабораторная диагностика анемий. – М.;Тверь: Триада, 2009. – 148 с.
- 87 Луговская С. А., Козинец Г. И. Гематология пожилого возраста. – М.: Тверь, Триада, 2010. – 194 с.
- 88 Roy C. N., Mak H. H., Akpan I. Hepcidin antimicrobial peptide transgenic mice exhibit features of the anemia of inflammation //Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 4038-4044.
- 89 Agarwal N., Prchal J. T. Anemia of chronic disease (anemia of inflammation) //Acta Haematol. – 2009. – Vol. 122 (2-3). – P. 103-108.
- 90 Poggiali E., Migone De Amicis M., Motta I. Anemia of chronic disease: A unique defect of iron recycling for many different chronic diseases //European Journal of Internal Medicine. – 2014. – Vol. 25. – P. 12-17.
- 91 Ganz T. Molecular pathogenesis of anemia of chronic disease //Pediatr Blood Cancer. – 2006. – Vol.1, №46(5). – P. 554-557.
- 92 Županić-Krmek, Sučić M., Bekić D. Anemia of chronic disease: illness or adaptive mechanism //Acta Clin Croat. – 2014. – Vol. 53(3). – P. 348-354.
- 93 Nazemian F., Karimi G., Moatamedi M. Effect of silymarin administration on TNF–alpha serum concentration in peritoneal dialysis patients //Phytother Res. – 2010. – Vol. 24. – P. 1654-1657.
- 94 DeLurdes Agostinho Cabrita A., Pinho A., Malho A. Risk factors for high erythropoiesis stimulating agent resistance index in pre-dialysis chronic kidney disease patients, stages 4 and 5 //Int. Urol. Nephrol. – 2011. – Vol. 43. – P. 835-840.
- 95 Сахин В. Т., Маджанова Е. Р., Крюков Е. В. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований) //Онкогематология. – 2018. – №13(1). – С. 45-53.
- 96 Рукавицын О. А. Анемии. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2016. – 256 с.
- 97 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 июля 2012 года № 501 «О внесении изменений в приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 6 ноября 2009 года № 666 «Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, хранения,

реализации крови и ее компонентов, а также Правил хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов». <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1200007874> (дата обращения 30.03.2018)

98 Casanueva E., Viteri F. E. Iron and Oxidative Stress in Pregnancy // *Journal of Nutrition*. – 2003. – Vol. 133, Issue 5. – P. 1700S-1708S.

99 Idonije O. B., Festus O., Okhiai O., Akpamu U. A Comparative Study of the Status of Oxidative Stress in Pregnant Nigerian Women // *Research Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2011. – Vol. 4. – P. 28-36.

100 Prokhorenko T. S., Zima A. P., Saprina T. V., Musina N. N., Shakhmanova N. S., Vasilyeva O. A., Novitsky V. V. Significance of inflammation markers determined in pregnant women with anemic syndrome and obesity // *Medical Immunology (Russia)*. – 2018. – Vol. 20(5). – P. 639-646.

101 Grune T., Sommerburg O., Siems W. G. Oxidative stress in anemia // *Clin. Nephrol.* – 2000. – Vol. 53(1 Suppl). – P. 18-22.

102 Medvedev B.I., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia // *Rossiiskii vestnik akusheraginekologa*. – 2015. – Vol. 15(1). – P. 4-8.

103 Akarsu S., Demir H., Selek S., Oguzoncul F. Iron deficiency anemia and levels of oxidative stress induced by treatment modality // *Pediatr Int.* – 2013. – Vol. 55(3). – P. 289-295.

104 Kumar N., Chandhiok N., Dhillon B. S., Kumar P. Role of oxidative stress while controlling iron deficiency anemia during pregnancy – indian scenario // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. – 2009. – Vol. 24 (1). – P. 5-14.

105 Fibach E., Rachmilewitz E. The Role of Oxidative Stress in Hemolytic Anemia // *Current Molecular Medicine*. – 2008. – Vol. 8. – P. 609-619.

106 Wood K. C., Granger D. N. Sick cell disease: role of reactive oxygen and nitrogen metabolites // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2007. – Vol. 34(9). – P. 926-932.

107 Chirico E. N., Pialoux V. Role of oxidative stress in the pathogenesis of sickle cell disease // *UBMB*. – 2012. – Vol. 64(1). – P. 72-80.

108 Alsultan A. I., Seif M. A., Amin T. T., Naboli M., Alsuliman A. M. Relationship between oxidative stress, ferritin and insulin resistance in sickle cell disease // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2010. – Vol. 14(6). – P. 527-538.

109 Amer J., Ghoti H., Rachmilewitz E., Koren A., Levin C., Fibach E. Red blood cells, platelets and polymorphonuclear neutrophils of patients with sickle cell disease exhibit oxidative stress that can be ameliorated by antioxidants // *Br. J. Haematol.* – 2006. – Vol. 132(1). – P. 108-113.

110 Oran M., Aydin M., Mete R., Tülübaşı F., Avci O., Yılmaz A, Gürel A. Purine catabolic enzymes and nitric oxide in patients with iron deficiency anemia // *Acta Medica Mediterranea*. – 2014. – Vol. 30. – P. 279-281.

111 Chaudhary N., Parajuli A., Gurung B., Karki K., Rajbhandari P. Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Iron Deficiency Anemia. // *IJHSR*. – 2014. – Vol. 4(11). – P. 216-222.

112 Sundaram R. C., Selvaraj N., Vijayan G., Bobby Z., Hamid A., Rattina Dasse N. Increased plasma malondialdehyde and fructosamine in iron deficiency

anemia: effect of treatment //Biomed Pharmacother. – 2007. – Vol. 61. – P. 682-685.

113 Amit K. M., Abbas A. M., Fatima Z., Sudarshna C., Vinod K. S., Mahendra P., Singh N. Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Pregnant Anemic Women Indian //J Clin Biochem. – 2010. – Vol. 25(4). – P. 411-418.

114 Hasan S., Shaheen S. Association Between Oxidative Stress and Anaemia in Pregnancy //Int Arch BioMed Clin Res. – 2017. – Vol. 3(2). – P. 54-57.

115 Aslan M., Horoz M., Celik H. Evaluation of oxidative status in iron deficiency anemia through total antioxidant capacity measured using an automated method //Turk J Hematol. – 2011. – Vol. 28 (1). – P. 42-46.

116 Bhale D. V., Hivre M. D., Mahat R. K., Bujurge A. A. Study of Malondialdehyde (MDA) as a Marker of Oxidative Stress in Anaemic Pregnant Women //International Journal of Recent Trends in Science and Technology. – 2013. – Vol. 9(1). – P. 149-155.

117 Sujata M., Anitha M., Vishwanath H. L., Sreelatha R., Gowda S. Iron and Oxidative Stress in Pregnancy in Anemic Indian Women //Asian J Med Res. – 2012. – Vol. 1(1). – P. 149-151.

118 Lachili B., Hininger I., Faure H., Arnaud J., Richard M. J., Favier A. Increased lipid peroxidation in pregnant women after iron and vitamin C supplementation //Biol Trace Elem Res 2001. – Vol. 83(2). – P. 103-110.

119 Vera-Aviles M., Vantana E., Kardinasari E., Koh N. L., Latunde-Dada G. O. Protective Role of Histidine Supplementation Against Oxidative Stress Damage in the Management of Anemia of Chronic Kidney Disease //Pharmaceuticals. – 2018. – Vol. 11 (4). – P. 111.

120 Putri A., Thaha M. Role of Oxidative Stress on Chronic Kidney Disease Progression Acta Medica Indonesiana //The Indonesian Journal of Internal Medicine. – 2014. – Vol. 46, № 3. – P. 244-252.

121 Ваземиллер Д. В., Омертаева Д. Е., Айтишева Л. Б. Перекисное окисление липидов у беременных с гестозом //Вестник АГИУВ. – 2017. – №3. – С. 23-33.

122 Орешников Е. В., Орешникова С. Ф. Пурины крови и ликвора у беременных //Анестезиология и реаниматология. – 2015. – №4. – С. 29-33.

123 Lam C., Lim K. H., Kang D. H., Karumanchi S. A. Uric acid and preeclampsia //Semin. Nephrol. – 2005. – Vol. 25(1). – P. 56-60.

124 Masoura S., Makedou K., Theodoridis T., Kourtis A., Zepiridis L., Athanasiadis A. The involvement of uric acid in the pathogenesis of preeclampsia //Curr Hypertens Rev. – 2015. – Vol. 11(2). – P. 110-115.

125 Many A., Hubel C. A., Roberts J. M. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited //Am J Obstet Gynecol. – 1996. – Vol. 174 (1 Pt 1). – P. 288-921.

126 Vázquez-Rodríguez J. G., Rico-Trejo E. I. Role of uric acid in preeclampsia-eclampsia //Ginecol Obstet Mex. – 2011. – Vol. 79 (5). – P. 292-297.

- 127 Поздняков И. М., Ширинская А. В. Мочевая кислота и железо сыворотки крови при беременности, осложненной артериальной гипертензией //Бюллетень РАМН. – 2013. – Т. 33, №4. – С. 85-88.
- 128 Bainbridge S. A., Roberts J. M. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia //Placenta. – 2008. – Vol. 29, Suppl A. – P. S67-72.
- 129 Martin A. C., Brown M. A. Could uric acid have a pathogenic role in pre-eclampsia? //Nat Rev Nephrol. – 2010. – Vol. 6(12). – P. 744-748.
- 130 Kang D. H., Finch J., Nakagawa T., Karumanchi S. A., Kanellis J., Granger J., Johnson R. J. Uric acid, endothelial dysfunction and pre-eclampsia: searching for a pathogenetic link //J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22(2). –P. 229-235.
- 131 Watanabe K., Mori T., Iwasaki A., Kimura C., Matsushita H., Shinohara K., Wakatsuki A. Increased oxidant generation in the metabolism of hypoxanthine to uric acid and endothelial dysfunction in early-onset and late-onset preeclamptic women //J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2012. – Vol. 25(12). – P. 2662-2666.
- 132 Welbourn E. M., Wilsona M. T., Yusof A., Metodiev M. V., Coopera C. E. The mechanism of formation, structure and physiological relevance of covalent hemoglobin attachment to the erythrocyte membrane //Free Radical Biology and Medicine. – 2017. – Vol. 103. – P. 95-106.
- 133 Pleskacova A., Bartakova V., Chalasova K., Pacal L., Kankova K. Tomandl Uric Acid and Xanthine Levels in Pregnancy Complicated by Gestational Diabetes Mellitus–The Effect on Adverse Pregnancy Outcomes //J. Int J Mol Sci. – 2018. – Vol. 19(11). – P. E3696.
- 134 Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method//Clin Chim Acta . –1978. – Vol.90. – P.37-43.
- 135 Pullaiah P., Suchitra M., Siddhartha K., Protein carbonyls and protein thiols in rheumatoid arthritis//Int J Res Med Sci. –2018. – Vol. 6. – P.38-41.
- 136 Dalle-Donnea I., Rossib R., Giustarinib D., Milzani A., Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress//Clinica Chimica Acta. – 2003. – Vol.329. – P.23 – 38.
- 137 Ganz T., Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation//Semin Hematol. –2009. – №46.–P.387–393.
- 138 Lo Y.M., Corbetta N., Chamberlain P. F., Rai V., Sargent I. L., Redman C. W., Wainscoat J. S. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum //Lancet. – 1997. – Vol. 350 (9076). – P. 485-487.
- 139 Wataganara T., Bianchi D. W. Fetal cell-free nucleic acids in the maternal circulation: new clinical applications //Ann NY Acad Sci. – 2004. – 1022. – P. 90-99.
- 140 Bianchi D. W. Circulating fetal DNA: its origin and diagnostic potential – a review //Placenta. – 2004. – Vol. 25, Suppl A. – P. S93-S101.
- 141 Ferrari M., Cremonesi L., Galbiati S. Circulating nucleic acids as diagnostic tool //Biochimica clinica. – 2008. – Vol. 32, №1. – P. 36-39.
- 142 Tsochandaridis M., Nasca L., Toga C., Levy-Mozziconacci A. Circulating MicroRNAs as Clinical Biomarkers in the Predictions of Pregnancy

Complications //BioMed Research International , Hindawi Publishing Corporation. – 2015. – Vol. 15(5). – P. 36-39.

143 Bauer M., Hutterer G., Eder M., Majer S., Leshane E., Johnson K. L., Peter I., Bianchi D. W., Pertl B. A prospective analysis of cell-free fetal DNA concentration in maternal plasma as an indicator for adverse pregnancy outcome //Prenat Diagn. – 2006. – Vol. 26 (9). – P. 831-836.

144 Gerovassili A., Garner C., Nicolaidis K. H., Thein S. L., Rees D. C. Free fetal DNA in maternal circulation: a potential prognostic marker for chromosomal abnormalities? //Prenat Diagn. – 2007. – Vol. 27(2). – P. 104-110.

145 Lapaire O., Volgmann T., Grill S., Hösli I., Zanetti-Daellenbach R., Zhong X. Y., Holzgreve W. Significant correlation between maternal body mass index at delivery and in the second trimester, and second trimester circulating total cell-free DNA levels //Reprod Sci. – 2009. – Vol. 16 (3). – P. 274-279.

146 Клинический протокол МЗ РК от 05.10.2017 г. «Железодефицитная анемия». <https://diseases.medelement.com/disease/железодефицитная-анемия-2017/15415>. (дата обращения 30.09.2018)

147 Skvarilová M., Bulava A., Stejskal D., Adamovská S., Bartek J. Increased level of advanced oxidation products (AOPP) as a marker of oxidative stress in patients with acute coronary syndrome //Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. – 2005.– Vol. 149 (1). – P. 83-87.

148 Dalle-Donne I., Rossi R., Giustarini D., Milzani A., Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress //Clin Chim Acta. – 2003. – Vol. 329 (1-2). – P. 23-38.

149 Gryszyńska B., Formanowicz D., Budzyń M. Advanced Oxidation Protein Products and Carbonylated Proteins as Biomarkers of Oxidative Stress in Selected Atherosclerosis-Mediated Diseases //Biomed Res Int. – 2017. – Vol. 32(6). – P. 36-39.

150 Witko-Sarsat V., Friedlander M., Capeillère-Blandin C. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia //Kidney International. – 1996. – Vol. 49(5). – P. 1304-1313.

151 Levine R. L., Williams J. A., Stadtman E. R., Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins //Methods Enzymol. – 1994. – Vol. 233. – P. 346-357.

152 Allaman I., Bélanger M., Magistretti P. J. Methylglyoxal, the dark side of glycolysis //Front Neurosci. – 2015. – Vol. 9. – P. 23. doi: 10.3389/fnins.2015.00023 (дата обращения 08.01.2019).

153 An S. H., Kang J. H. Oxidative damage of DNA induced by the reaction of methylglyoxal with lysine in the presence of ferritin //BMB Reports. – 2013. – Vol. 46, №4. – P. 225-229.

154 Husna A. H., Ramadhani E. A., Eva D. T., Yulita A. F., Suhartono E. The Role Formation of Methylglyoxal, Carbonyl Compound, Hydrogen Peroxide and Advance Oxidation Protein Product Induced Cadmium in Ovarian Rat //International Journal of Chemical Engineering and Applications. – 2014. – Vol. 5, №4. – P. 319-323.

- 155 Ayala A., Muñoz M. F., Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal //Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2014. – 360438. doi: 10.1155/2014/360438 (дата обращения: 12.01.2019).
- 156 Коробейникова З. Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. – 1989. – №7. – С. 8-10.
- 157 Гончаренко М, С., Латыпова А. М. Метод оценки ПОЛ //Лабораторное дело. – 1985. – №1. – С. 63-69.
- 158 Космачевская О. В., Насыбуллина Э. И., Блиндарь В. Н., Шумаев К. Б., Топунов А. Ф. Мембраносвязанный гемоглобин: физиологическая роль, метод определения //Матер. междунар. конф. «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии». – Гурзуф, 2016. – С. 172-180.
- 159 Welbourn E. M., Wilson M. T., Yusof A., Metodiev M. V., Cooper C. E. The mechanism of formation, structure and physiological relevance of covalent hemoglobin attachment to the erythrocyte membrane //Free Radic Biol Med. – 2017. – Vol. 103. – P. 95-106.
- 160 Тохтамысова З. С., Биржанова Р. Х. О мембраносвязанном гемоглобине //Биофизика. – 1990. – Т. 35, Вып. 6. – С. 1019-1020.
- 161 Муравлева Л. В., Молотов-Лучанский В. Б., Ключев Д. А., Танкибаева Н. У., Койков В. В. Внеклеточные нуклеиновые кислоты: происхождение и функции. Миниобзор //Современные проблемы науки и образования. – 2010. – №2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=1570> (дата обращения: 07.08.2019).
- 162 Маркушева Л. И., Савина М. И., Решина В. М. Ядерные белки хроматина в оценке эффективности лечения больных псориазом //Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – №7. – С. 18-20.
- 163 Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Димитриади С. Н., Трепитаки Л. К., Ткаля Л. Д., Алавердян И. А. Динамика показателей пуринового обмена в плазме и эритроцитах крови у больных раком почки // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21444> (дата обращения: 16.07.2018).
- 164 Vazenmiller D., Ponamaryova O., Muravlyova L., Molotov-Luchanskiy V., Klyuyev D., Bakirova R., Amirbekova Zh. The Levels of Hepcidin and Erythropoietin in Pregnant Women with Anemia of Various Geneses //Open Access Maced J Med Sci. – 2018. – Vol. 6 (11). – P. 2111-2114.
- 165 Manolov V., Marinov B., Velizarova M., Atanasova B., Vasilev V., Tzatchev K, Bogov I, Genchev G., Emilova R. Anemia in pregnancy and serum hepcidin levels //International Journal of Advanced Research. – 2015. – Vol. 3, Issue 1. – P. 758-761.
- 166 Nemeth E., Ganz T. Anemia of Inflammation //Hematol Oncol Clin North Am. – 2014. – Vol. 28(4). – P. 671-681.

- 167 Langer A. L., Ginzburg Y. Z. Role of hepcidin–ferroportin axis in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of anemia of chronic inflammation //Hemodial Int. – 2017. – Vol. 21, Suppl 1. – P. S37-S46.
- 168 Roy C. N. Anemia of inflammation //Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2010. – P. 276-280.
- 169 Nangaku M., Eckardt N. U. Hypoxia and the HIF system in kidney disease //J Mol Med (Berl). – 2007. – Vol. 85 (12). – P. 1325-1330.
- 170 Kowalska-Kańska A., Maciejewski T., Niemiec K. T. The role and regulation of secretion of erythropoietin in pregnancy //Med Wieku Rozwoj. – 2013. – Vol. 17 (3). – P. 270-275.
- 171 Ervasti M., Kotisaari S., Heinonen S. Elevated serum erythropoietin concentration is associated with coordinated changes in red blood cell and reticulocyte indices of pregnant women at term //Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2008. – Vol. 68. – P. 160-165.
- 172 Obeagu E. I., Ezimah C. U., Obeagu G U. Erythropoietin in the anaemias of pregnancy: a review //Int. J. Curr. Res. Chem. Pharm. Sci. – 2016. – Vol. 3 (3). – P. 10-18.
- 173 Poggiali E., De Amicis M. M., Motta I. Anemia of chronic disease: A unique defect of iron recycling for many different chronic diseases //European Journal of Internal Medicine. – 2014. – Vol. 25. – P. 12-17.
- 174 Brissot P., Ropert M., Lee L. C., Loreal O. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity //Biochim Biophys Acta. – 2012. – Vol. 1820(3). – P. 403-410.
- 175 Vesternichan O., Jalabi S. F., Taizhanova D., Muravlyova L, Igimbayeva G. Dynamic changes in purine catabolism in patients with acute coronary syndrome that underwent percutaneous coronary intervention //Caspian J Intern Med. – 2019. – Vol. 10(1). – P. 86-91.
- 176 Сидорова И. С., Никитина Н. А. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – №19(1). – С. 5-11.
- 177 Wei X. F., Zhou Q. G., Hou F. F., Liu B. Y., Liang M. Advanced oxidation protein products induce mesangial cell perturbation through PKC–dependent activation of NADPH oxidase //Am J Physiol Renal Physiol. – 2009. – Vol. 296. – P. 427-437.
- 178 Iwao Y., Nakajou K., Nagai R., Kitamura K., Anraku M., Maruyama T., Otagiri M. CD36 is one of important receptors promoting renal tubular injury by advanced oxidation protein products //Am J Physiol Renal Physiol. – 2008. – Vol. 295. – P. 1871-1880.
- 179 Liu Y. Advanced oxidation protein products: a causative link between oxidative stress and podocyte depletion //Kidney Int. – 2009. – Vol. 76. – P. 1125-1127.
- 180 Cao W., Hou F. F., Nie J. AOPPs and the progression of kidney disease //Kidney Int. Suppl. – 2014. – Vol. 4(1). – P. 102-106.
- 181 Wei X. F., Zhou Q. G., Hou F. F., Liu B. Y., Liang M. Advanced oxidation protein products induce mesangial cell perturbation through PKC–

- dependent activation of NADPH oxidase //Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2009. – Vol. 296. – P. F427-437.
- 182 Pasterk L., Lemesch S., Leber B., Trieb M., Curcic S., Stadlbauer V., Schuligoi R., Schicho R., Heinemann A., Marsche G. Oxidized plasma albumin promotes platelet-endothelial crosstalk and endothelial tissue factor expression //Sci Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 235-237.
- 183 Шевелева А. С. Физиологические изменения в системе гемостаза во время беременности //Матер. V междунар. науч. конф. «Медицина: вызовы сегодняшнего дня». – СПб: Свое издательство, 2018. – С. 35-40. – URL <https://moluch.ru/conf/med/archive/304/14387/> (дата обращения: 22.08.2019).
- 184 Федорова Т. А., Рогачевский О. В., Очан А. С. Коррекция гиперкоагуляции у беременных с использованием прерывистого плазмафереза в сочетании с 10% ГЭК //Общая реаниматология. – 2009. – №6. – С. 79-82.
- 185 Traverso N., Menini S., Maineri E. P. eMalondialdehyde, a lipoperoxidation-derived aldehyde, can bring about secondary oxidative damage to proteins //Journals of Gerontology A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2004. – Vol. 59, №9. – P. 890-895.
- 186 Tuma D. J., Kearley M. L., Thiele G. M. Elucidation of reaction scheme describing malondialdehyde—acetaldehyde—protein adduct formation //Chemical Research in Toxicology. – 2011. – Vol. 14, №7. – P. 822-832.
- 187 Cheng J., Wang F., Yu D.-F., Wu P.-F., Chen J.-G. The cytotoxic mechanism of malondialdehyde and protective effect of carnosine via protein cross-linking/mitochondrial dysfunction/reactive oxygen species/MAPK pathway in neurons //European Journal of Pharmacology. – 2011. – Vol. 650, №1. – P. 184-194.
- 188 Zarkovic N., Cipak A., Jaganjac M., Borovic S., Zarkovic K. Pathophysiological relevance of aldehydic protein modifications //Journal of Proteomics. – 2013. – Vol. 92. – P. 239-247.
- 189 Chakraborty S., Karmakar K., Chakravorty D. Cells producing their own nemesis: understanding methylglyoxal metabolism //IUBMB Life. – 2014. – Vol. 66(10). – P. 667-678.
- 190 Prestes A. S., DosSantos M. M., Ecker A., Zanini D., Schetinger M. R., Rosemberg D. B., da Rocha J. B., Barbosa N. V. Evaluation of methylglyoxal toxicity in human erythrocytes, leukocytes and platelets //Toxicol Mech Methods. – 2017. – Vol. 27(4). – P. 307-317.
- 191 Iwata H., Ukeda H., Maruyama T., Fujino T., Sawamura M. Effect of carbonyl compounds on red blood cells deformability //Biochem Biophys Res Commun. – 2004. – Vol. 321(3). – P. 700-706.
- 192 Kosmachevskaya O. V., Nasybullina E. I., Nikitaev V. G., Pronichev A. N., Polyakov E. V., Topunov A. F. Hemoglobin as substantial object for biomedical studies and diagnostics //Journal of Physics: Conf. Series. – 2019. – P. 1189.
- 193 Madian A. G., Myracle A. D., Diaz-Maldonado N., Rochelle N. S., Janle E. M., Regnier F. E. Differential carbonylation of proteins as a function of in vivo oxidative stress //J Proteome Res. – 2011. – Vol. 10(9). – P. 3959-3972.

- 194 Lang F., Lang E., Föller M. Physiology and Pathophysiology of Eryptosis // *Transfus Med Hemother.* – 2012. – Vol. 39 (5). – P. 308-314.
- 195 Rabbani N., Xue M., Thornalley P. J. Dicarbonyls and glyoxalase in disease mechanisms and clinical therapeutics // *Glycoconjugate Journal.* – 2016. – Vol. 33, Issue 4. – P. 513-525.
- 196 Miyazawa N., Abe M., Souma T., Tanemoto M., Abe T., Nakayama M., Ito S. Methylglyoxal augments intracellular oxidative stress in human aortic endothelial cells // *Free Radic Res.* – 2010. – Vol. 44(1). – P. 101-107.
- 197 Nicolay J. P., Schneider J., Niemoeller O. M., Artunc F., Portero-Otin M., Haik G. Jr., Thornalley P. J., Schleicher E., Wieder T., Lang F. Stimulation of suicidal erythrocyte death by methylglyoxal // *Cell Physiol Biochem.* – 2006. – Vol. 18 (4-5). – P. 223-232.
- 198 Насыбуллина Э. И., Космачевская О. В., Блиндарь В. Н., Ключев К. И., Топунов А. Ф. Мембраносвязанный гемоглобин как потенциальный диагностический показатель // *Матер. междунар. конф. «Информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: IT + M&Eс`2016».* – Гурзуф, 2017. – С. 44-50.
- 199 Chu H., McKenna M. M., Krump N. A., Zheng S., Mendelsohn L., Thein S. L., Garrett L. J., Bodine D. M., Low P. S. Reversible binding of hemoglobin to band 3 constitutes the molecular switch that mediates O₂ regulation of erythrocyte properties // *Blood.* – 2016. – Vol. 128 (23). – P. 2708-2716.
- 200 Космачевская О. В., Топунов А. Ф. Гемоглобин как носитель биологического сигнала // *Матер. междунар. конф. «Информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: IT 2018».* – Гурзуф, 2018. – С. 159-163.
- 201 Kosmachevskaya O. V., Nasybullina E. I., Blindar V. N., Topunov A. F. Binding of Erythrocyte Hemoglobin to the Membrane to Realize Signal-Regulatory Function (Review) // *Applied Biochemistry and Microbiology.* – 2019. – Vol. 55, Issue 2. – P. 83-98.
- 202 Davies M. J. Protein oxidation and peroxidation // *Biochemical Journal.* – 2016. – Vol. 473 (7). – P. 805-825.
- 203 Piwowar A. Advanced oxidation protein products. Part I. Mechanism of the formation, characteristics and property // *Pol Merkur Lekarski.* – 2010. – Vol. 28(164). – P. 166-169.
- 204 Winterbourn C. C., Kettle A. J., Hampton M. B. Reactive oxygen species and neutrophil function // *Annu. Rev. Biochem.* – 2016. – Vol. 85. – P. 765-792.
- 205 Davies M. J. The oxidative environment and protein damage. *Biochim. Biophys Acta.* – 2005. – Vol. 93. – P. 109.
- 206 Mukhopadhyay P., Eid N., Abdelmegeed M. A., Sen A. Interplay of Oxidative Stress, Inflammation, and Autophagy: Their Role in Tissue Injury of the Heart // *Liver, and Kidney Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2018. – Article ID 2090813. – 3 pages <https://doi.org/10.1155/2018/2090813>. (15.02.2019)

- 207 Karapetyan A. O., Krasnyi A. M., Sadekova A. A., Khlestova G. V., Balashov I. S., Baev O. R. A change in the concentration of extracellular DNA during pregnancy //Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. (3). – P. 44-50.
- 208 Mittra I., Nair N. K., Mishra P. K. Nucleic acids in circulation: Are they harmful to the host? //J Biosci. – 2012. – Vol. 37. – P. 301-312.
- 209 Ershova E., Sergeeva V., Klimenko M., Avetisova K., Klimenko P., Kostyuk E., Veiko N., Veiko R., Izevskaya V., Kutsev S, Kostyuk S. Circulating cell-free DNA concentration and DNase I activity of peripheral blood plasma change in case of pregnancy with intrauterine growth restriction compared to normal pregnancy //Biomed Rep. – 2011. – Vol. 7(4). – P. 319-324.
- 210 Klejewski A., Szcześniak-Chmielecka A., Zeromska-Cancellaro M., Urbaniak T. Plasma purine turnover metabolites in women with normal pregnancy and pregnancy complicated with induced hypertension as compared to fetal well-being indices //J. Perinat Med. – 2000. – Vol. 28(5). – P. 399-406.
- 211 Senyavina N. V. S. A. Khaustova T. K. Grebennik S. V. Pavlovich. Analysis of Purine Metabolites Maternal Serum for Evaluating the Risk of Gestosis //Bulletin of Experimental Biology and Medicine September.– 2013.– Vol.155, Issue 5.–P. 682-684.
- 212 Рукавицын О. А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции //Онкогематология. – 2016. – Т. 11, №1 – С. 37-46.
- 213 Панахова Д. З. Анемия хронических заболеваний //Вестник гематологии. – 2017. – №1.– С. 33-39.
- 214 Kelley E. E., Khoo N. K. H., Hundley N. J. et al. Hydrogen peroxide is the major oxidant product of xanthine oxidase //Free Radic Biol Med. – 2010. – Vol. 48(4). – P. 493-498.
- 215 Prestes A. S., DosSantos M. M., Ecker A., Zanini D., Schetinger M. R., Rosemberg D. B., da Rocha J. B., Barbosa N. V. Evaluation of methylglyoxal toxicity in human erythrocytes, leukocytes and platelets //Toxicol Mech Methods. – 2017. – Vol. 27(4). – P. 307-317.
- 216 Talukdar D., Chaudhuri B. S., Ray M., Ray S. Critical evaluation of toxic versus beneficial effects of methylglyoxal //Biochemistry. – 2009. – Vol. 74(10). – P. 1059-1069.
- 217 Heshmatollah S., Ahmad Z. M., Ali E., Mahyar K. C. Plasma Concentrations of Hypoxanthine and Uric Acid Before and After Hemodialysis //IJKD. – 2009. – Vol. 3. – P. 151-155.
- 218 Dudzinska W., Suska M., Lubkowska A., Jakubowska K., Olszewska M., Safranow K., Chlubek D. Comparison of human erythrocyte purine nucleotide metabolism and blood purine and pyrimidine degradation product concentrations before and after acute exercise in trained and sedentary subjects //J Physiol Sci. – 2018.– Vol. 68(3). – P. 293-305.
- 219 Вазенмиллер Д. В., Муравлёва Л. Е., Понамарева О. А., Бакирова Р. Е. Алгоритм дифференциальной диагностика анемии хронических заболеваний при беременности: Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом,

№7321 от 27 декабря 2019 г. – URL <https://copyright.kazpatent.kz/>(дата обращения: 21.01.2020).

220 Вазенмиллер Д. В., Муравлёва Л. Е., Понамарева О. А., Бакирова Р. Е. Определение уровня внеклеточной ДНК в плазме крови как прогностический критерий развития анемии хронического воспаления: Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом, № 7318 от 27 декабря 2019 г. – URL <https://copyright.kazpatent.kz/>(дата обращения: 21.01.2020).

221 Vazenmiller D., Omertaeva D., Beinikova I., Aitisheva L., Ponamareva O., Muravlyova L., Molotov-Luchanskiy V., Bakirova R., Klyuyev D. Membrane-binding hemoglobin in erythrocytes of women with pregnancy complications //The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2019. – Vol. 234. – P. e33–e34.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 7321 от «27» декабря 2019 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
ВАЗЕНМИЛЕР ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, МУРАВЛЁВА ЛАРИСА ЕВГЕНЬЕВНА, ПОНАМАРЕВА
ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА, БАКИРОВА РЫСЖАН ЕМЕЛЬЕВНА

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **Алгоритм дифференциальной диагностика анемии хронических заболеваний при беременности**

Дата создания объекта: **26.12.2019**





Құжат тұлғасынағын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Оспанов Е. К.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 7318 от «27» декабря 2019 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
ВАЗЕНМИЛЛЕР ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, МУРАВЛЁВА ЛАРИСА ЕВГЕНЬЕВНА, ПОНАМАРЕВА
ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА, БАКИРОВА РЫСЖАН ЕМЕЛЬЕВНА

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **Определение уровня внеклеточной ДНК в плазме крови как прогностический критерий**
развития анемии хронического воспаления

Дата создания объекта: **26.12.2019**

ҚР АҚПАТТЫҚ ЗАҒАТКЕРЛІК МЕНШІК ИНСТИТУТЫ РМҚК
ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АРНАУЛЫҚ ПАТЕНТ АГЕНТТІГІ




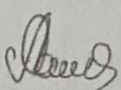
Құжат түпнұсқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құдық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>
Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Оспанов Е. К.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Письмо руководителям ЛПО Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы в практическое здравоохранение

ҚАРАҒАНДЫ ОБЛЫСЫНЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ БАСҚАРМАСЫ» МЕМЛЕКЕТТІК МЕКЕМЕСІ		ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КАРАГАНДИНСКОЙ ОБЛАСТИ»
100000, Караганды қаласы, Әліханов көшесі, 2 тел.(7212) 411413, ЖСК KZ85070102KSN3001000 “ҚР ҚМ Қазынашылық Комитеті” ММ БСК ККМҒКЗ2А, БСН 950440000556		100000, город Караганды, улица Алиханова, 2 тел.(7212) 411413, ИИК KZ85070102KSN3001000 ГУ “Комитет Казначейства МФ РК БИК ККМҒКЗ2А, БСН 950440000556
17.05.2019 № 5-1-1-3686		
Руководителям ЛПО, независимо от форм собственности		
<p>Управление здравоохранения Карагандинской области на основании письма НАО «Медицинский университет Караганды» информирует о том, что 27 мая 2019 года с 14.00ч. до 18.00ч. на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НАО «Медицинский Университет Караганды» ТОО «РАГЦ» ул.Щорса 53, состоится обучающий семинар на тему «Анемия хронических заболеваний у беременных женщин: причины, клиника, особенности диагностики и лечения»</p>		
<p>Семинар проводится для врачей акушер-гинекологов, терапевтов.</p>		
<p>Докладчик: врач акушер-гинеколог высшей категории, магистр медицины, докторант кафедры акушерства и гинекологии НАО «МУК» Вазенмиллер Д.В.</p>		
Заместитель руководителя		Г.Мамалинова
<p>Исп.О.Воробьева Тел.42-08-96</p>		

