

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ПРИ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

Михаил Валентинович Швецов¹, Наталия Вениаминовна Старцева²

¹Городская клиническая больница № 7 (главрач — канд. мед. наук Л.В. Полякова), г. Пермь,

²кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета (зав. — проф. М.М. Падруль)

Пермской государственной медицинской академии

Согласно доминирующей точке зрения в России и за рубежом, анемия при беременности — опасное нарушение нормальной жизнедеятельности организма. Утверждается, что анемия, наряду с гестозом, инфекциями мочевыводящих путей, острыми респираторно-вирусными заболеваниями может служить фактором преждевременного прерывания беременности [12]. Некоторые авторы указывают на прямую зависимость частоты и тяжести гестоза от выраженности анемии [1, 7]. Считается, что сочетание гестоза с железодефицитной анемией значительно ухудшает течение беременности и ее исход для матери и плода [18, 27]. Так, назначение женщинам, страдающим анемией, препаратов железа до 30 недель беременности приводило к значительному снижению частоты мертворождения и преждевременных родов [44].

Представление об анемии как причинном факторе развития гипоксии плода, гестоза, воспалительных заболеваний у женщины (хотя таковые выявляются одновременно и на фоне приёма ферропрепаратов) настолько распространено, что познакомиться с иным взглядом на проблему стало едва возможным. В этом отношении «Казанский медицинский журнал» выделяется на общем фоне, и ещё в 2002 г. опубликовал результаты наших исследований [32].

Более десяти лет мы изучаем проблему анемии при беременности и положительного влияния умеренного дефицита железа на исходы родов. Парадоксальность такого заключения с трудом находит понимание. На самом деле этому выводу предшествовал многолетний опыт работы со стволовыми клетками, колониеобразующими единицами (эритроидными по своей структуре), а также исследования в области получения моноклональных антител против железопереносящего белка трансферрина [30]. Дискуссионный характер данной статьи позволяет нам отклониться от традиционных рамок журнальных публикаций и задавать вопросы,

которые стали нехарактерными для научной печати из области акушерства.

Биологическая ценность железа определяется многогранностью его функций, а запасы его в организме весьма велики. По некоторым данным [14], при полностью лишённой железа диете потребовалось бы приблизительно три года для развития его недостаточности. В процессе эволюционного развития в организме были созданы механизмы, направленные на удержание железа. Поступив однажды в организм, оно практически, если нет кровотечений, не теряется, откладывается в депо в составе железосвязывающих белков и совершает в организме почти замкнутый кругооборот. Освобождаясь при разрушении эритроцитов, оно реутилизируется. Причём процесс сопровождается частичным выделением железа с жёлчью в кишечник, где железо улавливается энтероцитами и всасывается в кровь, повторно включаясь в общий баланс организма [42].

Вместе с тем железодефицитные состояния являются самой распространённой патологией среди населения различных стран [5]. Даже у 50% жителей Финляндии, у которых весьма высок уровень потребления мяса на душу населения, выявлялись признаки анемии, а в США у 50% женщин вообще отсутствовали запасы железа [38].

В литературе немало сведений о токсической роли железа в организме. Вместе с тем многие современные учёные и специалисты, тем более практические врачи, пренебрегают тем фактом, что рост бактерий в отсутствие железа невозможен (прежде всего микробов, известных под названием кислородзависимых аэробов). Не только животные клетки, но и бактерии используют железо для транспорта кислорода, электронов и синтеза ДНК [40] в целях собственного жизнеобеспечения.

В клинике было показано, что после инъекции железо-сорбитола возрастает лейкоцитурия при хроническом пиелонефрите, а у инфицированных *E. coli* крыс развиваются

абсцессы почек только после одновременно-го парентерального введения солей железа [38]. Реальную угрозу при приёме внутрь представляет железо, поступающее в организм в виде лекарственных препаратов. Э. Либельт (Йельский университет, США) считает, что отравление беременных препаратами железа является основной причиной смертности от фармацевтической продукции детей в возрасте до 6 лет [13].

В настоящее время в акушерстве господствует парадигма, которая приписывает недостатку железа катастрофические последствия — снижение оксигенации и иммунной защиты, ухудшение работы мозга и вообще адаптационных возможностей. Вместе с тем в известном руководстве по родовспоможению, выдержавшем несколько изданий, изложено следующее мнение специалистов: «Совершенно нормальная гематологическая адаптация к беременности часто неправильно интерпретируется как требующая коррекции недостаточности железа. То, что обычные пищевые добавки железа бесполезны, совершенно очевидно. За исключением истинной анемии, самая лучшая картина развития беременности связана с уровнем гемоглобина, который традиционно считается патологически низким. Причину для беспокойства вызывают ещё и данные двух хорошо проверенных клинических испытаний, показавших, что приём пищевых добавок железа сопровождаются учащением преждевременных родов и низкой массой новорождённых» [21].

По данным Л.В. Бурдиной [4], при длительном приёме препаратов железа начиная со II триместра беременности (ви-фер, ферроплекс и др.) показатели гемоглобина и эритроцитов улучшались только в 50% случаев; у остальных женщин они оставались на прежнем уровне или снижались к родам, как и при физиологически протекающей беременности. Акушеры-гинекологи бесплатно выделяли беременным большое количество различных железосодержащих препаратов, невзирая на достаточно высокие показатели феррокинетики. Всем беременным рекомендуется со II триместра при снижении гемоглобина на 15 г/л от исходного, практически при уровне 110-115 г/л [33], приём железа в сочетании с аскорбиновой и фолиевой кислотами. Это, на наш взгляд, — одна из причин увеличения частоты акушерской патологии и ухудшения здоровья матерей и новорождённых. Во многих фармацевтических справочниках (Мошковский М.Д., VIDAL и др.)

указывается, что применение препаратов железа противопоказано при заболеваниях почек (особенно в острой стадии), что игнорируется практическими врачами.

Основными условиями для возникновения пиелонефрита считают наличие инфекционного агента и нарушение кровообращения в почке, обусловленного расстройством уродинамики, сдавлением мочеточников, возрастанием уровня прогестерона [33]. Спектр возбудителей пиелонефрита представлен в основном кишечной палочкой (30-80%), стафилококком (20%), протеем (10%), клебсиеллой (3%). Также наблюдается ассоциация микрофлоры. По данным Л.В. Бурдиной [4], обострение хронического и гестационного пиелонефрита достоверно чаще выявляется у женщин с высоким уровнем сывороточного железа ($p < 0,05$). Назначение препаратов железа оказалось одним из факторов, провоцирующих обострение пиелонефрита у 36,6% беременных, возникавшего через 1-4 недели от начала приёма ферропрепаратов. У женщин с анемией, в том числе железодефицитной лёгкой степени, частота осложнённого течения беременности (угроза её прерывания, развития гестоза, фетоплацентарной недостаточности, гипоксии плода, преждевременных родов) не превышала показатели у женщин без анемии. В условиях эксперимента *in vitro* добавление в питательную среду различных концентраций железа статистически достоверно (в 5-10 раз) стимулировало рост условно-патогенной грамотрицательной микрофлоры (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*). Сама *E. coli* у 45,5% беременных становилась возбудителем пиелонефрита.

Представленные данные приобретают особый вес с учётом факта, что выход бактерий из кишечника в кровь (бактериемия) развивается закономерно в результате действия различных стресс-факторов [20]. В нашей практической работе совершенно неожиданным оказалось, что практические врачи не уделяют должного внимания парадоксу, согласно которому пациенты, не получавшие железа, значительно реже имеют патологическую прибавку массы тела. Отмечаются случаи, когда приём нескольких таблеток препаратов железа в последние 1-2 месяца беременности уже через 3-7 дней приводит к появлению отёков с последующей госпитализацией женщины. Когда участковые врачи назначают лекарственное железо при высоких показателях гемоглобина (115 г/л и выше), тогда патологическая прибавка массы и отёки могут возникать уже в

первой половине беременности [26].

Избыток атомов железа может приводить и к усилению окислительного фосфорилирования в тканях, что сопровождается увеличением запаса энергии в виде АТФ (и, как следствие, прибавкой массы тела), в отличие от бескислородного распада белков, жиров и углеводов. Прием препаратов железа вызывает повышение уровня диеновых конъюгатов и малонового диальдегида (МДА), т.е. стимуляцию процессов перекисного окисления липидов [22], что, как известно, типично для гестозов. В процессе корреляционного анализа не установлено достоверной положительной связи между уровнем гемоглобина и содержанием сывороточного железа, а также зависимости уровня сывороточного железа от продолжительности приема препаратов железа. Вместе с тем выявлена прямая корреляция между уровнями перекисного окисления липидов и сывороточного железа у беременных с гестозом в III триместре. У всех женщин с высокими показателями железа развивались признаки гестоза — отеки, артериальная гипертензия. Была также выявлена зависимость между высокой концентрацией гемоглобина и тяжестью гестоза по χ^2 ($p < 0,01$), на основании которой определена высокодостоверная точка содержания в крови гемоглобина в III триместре, равная 119 г/л, выше которой интенсифируется вероятность возникновения гестоза [16].

По мнению В.А. Белошевского [3], железодефицит как пограничное состояние несёт позитивную нагрузку: препятствует излишней «гемоглобинизации» беременных и поддерживает гемодилюцию, которая является эффективным механизмом, препятствующим развитию тяжёлого синдрома ДВС в родах, при оперативных вмешательствах и различных формах акушерской патологии. Стремление доводить уровень гемоглобина у беременных до максимально возможного является опасной практикой, особенно при наличии сопутствующей экстрагенитальной (хронический пиелонефрит) и тем более акушерской патологии.

Анализ течения беременности и воспалительных инфекционных процессов в разных выборках беременных (с железодефицитной анемией, гемодилюционной анемией и при отсутствии анемии) показал, что фетоплацентарная недостаточность, по данным УЗИ и доплерометрии, значительно реже наблюдалась при сниженных гематологических показателях и низком уровне железа сыворот-

ки крови [4], а хроническая гипоксия плода (КТГ) — чаще при высоких [22]. При одинаковой частоте хронических заболеваний почек в соответствующих группах у женщин как на фоне приема препаратов железа, так и с высоким уровнем гемоглобина и сывороточного железа, острый гестационный пиелонефрит и обострение хронического наблюдались в 2 раза чаще, чем у беременных, не принимавших железо [4].

Представленные сведения могут получить значительный вес и в свете современных данных о системе оксида азота (NO) и его влиянии на гестационный процесс [29]. Известно, что NO регулирует кислородтранспортную функцию эритроцитов. Связывание высокореакционноспособного радикала NO с гемом или железосерными кластерами приводит чаще всего к ингибированию железосодержащих белков [15]. Экзогенный и эндогенный NO обладает высоким сродством к гему цитохрома P 450, и при связывании с ним ферментативная активность последнего ингибируется. NO повышает синтез простагландинов в миометрии (в опытах на крысах) [36] и может индуцировать преждевременную родовую деятельность. В настоящее время стало понятно, что NO-синтаза — самый регулируемый в живых организмах фермент и единственный из известных ферментов, имеющий 5 кофакторов. Поэтому система синтеза NO реагирует на многие изменения в организме [29]. Гемоглобин также служит регулятором содержания NO в крови [43].

Показано, что растворимая форма гуанилатциклазы, содержащая 4 гема, служащие рецепторами для NO, является одной из важнейших мишеней NO, благодаря чему NO оказывает сосудорасширяющее и в целом миорелаксирующее действие [10]. Становятся понятными данные о том, что NO ускоряет созревание шейки матки у беременных [46]. В свете этих исследований традиционно-массовые воззрения акушеров-гинекологов и их усилия по увеличению вклада железосодержащих препаратов в диете беременных представляются не только односторонними, но и давно перешагнувшими черту безобидных.

Некоторыми российскими авторами [25] было показано снижение концентрации NO при гестозе. Результаты экспериментальных исследований доказывают причастность дефицита NO к формированию гипертензии беременных [29], найдена прямая зависимость массы тела новорождённых от величины со-

держания NO в околоплодной жидкости [35]. В этой связи вниманию читателя следует представить работу, отсутствующую в российских библиотеках, в которой отмечается, что высокий гемоглобин при беременности — это сигнал опасности появления синдрома задержки внутриутробного развития плода [48]. Вместе с тем в истории исследований роли железа при беременности стало привычным признавать следствие за причину. В коллективной работе, проделанной в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (Москва), было показано, что повышение уровня сывороточного железа при коррекции анемии железосодержащими препаратами отмечается только у беременных с гестозом, в отличие от женщин, не имевших признаков гестоза [11]. С выводами этого исследования вполне соотносится и суждение Ганса Селье об усилиях коллег: «Никто не верит в гипотезу, кроме того, кто её выдвинул, но все верят в эксперимент, за исключением того, кто его проводил» [24].

Акушерство практически вычеркнуло из своего обихода и круга знаний выдающееся открытие нового биологически активного пептида гепцидина, сделанное на рубеже веков [37, 45]. Примечательно его второе название — печёночный антимикробный пептид. Он регулирует всасывание железа в тонком кишечнике и его отложение в макрофагах и рассматривается как сигнальная молекула, вовлечённая в процесс поддержания гомеостаза железа. Гепцидин предупреждает перегрузку железом, уменьшая его транспорт энтероцитом и программируя макрофаги на хранение железа. Дефицит гепцидина вызывает перегрузку тканей железом. Тем не менее в практическом акушерстве безоглядно эксплуатируется идея необходимости усиленного потребления беременными препаратов железа. Забывается о таком грозном осложнении подобной тактики, как гемосидероз, в клинической картине которого выявляются признаки гепатита, поражения суставов, сердца, органов внутренней секреции. Избыток железа в организме приводит к развитию пневмосклероза, кардиопатии, артропатии, остеопорозу, раку печени [14]. Даже в работе, успешно защищённой в 1997 г. в Томском ГМУ, сообщалось: «У беременных с атипичной железодефицитной анемией и очагами генитальной инфекции после общепринятой ферротерапии при гистологическом исследовании наблюдали преждевременное созревание и старение плаценты. Во всех случаях в плаценте и экстраплацентарных обо-

лочках отмечали морфологические признаки обострения хронического воспаления в виде серозно-некротического хориоамнионита, децидуита, гнойно-некротического экстраамнионита с образованием тромбов» [28].

Неужели научное сообщество сделало свой спорный выбор навсегда?

Отдельные специалисты приписывают высокоразвитым странам малую распространённость анемии в сравнении со странами третьего мира [19]. Однако в учебном пособии, изданном в НИИ акушерства и гинекологии им. Отта в 2002 г., сообщается, что в Москве, Санкт-Петербурге и ряде других городов России анемия выявляется у 40% беременных [9]. В Астраханской области на долю железодефицитных состояний у беременных приходится половина — 51,2% от общего числа женщин, состоящих на диспансерном учёте [23]. У беременных с островов Фиджи в Тихом океане железодефицитная анемия отмечается тоже в 40% случаев [41]. На наш взгляд, совпадение показателей в различных регионах земного шара свидетельствует не только о «злых кознях» природы в отношении беременной, различных критериях или интересах, диктующих постановку диагноза и обязывающих к употреблению биодобавок, но позволяет высказать утверждение о существовании определенного закона в природе. Ещё в 2001 г. нами получено авторское свидетельство на интеллектуальный продукт «Снижение показателей гемоглобина в крови женщин как закономерность нормально протекающей беременности» [31]. Исходной базой исследований стала идея о том, что анемия — это способ защиты беременной от инфекционных осложнений в условиях дефицита Т-звена иммунитета. Но эта работа не стала тогда предметом дискуссии среди акушеров.

Полученные результаты находят новые подтверждения. Так, французский врач М. Оден (2006 г.) в своей книге [17] также обсуждает вопрос о целесообразности профилактического приёма препаратов железа во время беременности: «Британские ученые проанализировали данные обследования более 150 тыс. беременных. Это исследование показало, что наибольший средний вес новорожденного отмечается у тех женщин, которые имели показатели концентрации гемоглобина от 85 до 95 г/л. Более того, если уровень гемоглобина не опускался ниже 105 г/л, то возрастала вероятность недостаточного веса плода при рождении, преждевременных родов и гестоза (преэклампсии). Достойным сожаления следствием

рутинно проводимых анализов крови на гемоглобин является тот факт, что во всем мире миллионам беременных женщин напрасно ставят диагноз «анемия» и назначают препараты железа... Железо, будучи окислителем, усиливает образование свободных радикалов и даже может увеличивать риск развития гестоза».

Широкое назначение беременным и пропаганда препаратов железа внушают серьезные опасения не только вследствие доказанных в разных странах осложнений и побочных эффектов, но также из-за нежелания разработчиков подобной тактики считаться с фундаментальными законами физиологии и биохимии. Более полувека назад английский физиолог Баркрофт установил, что плод в утробе матери потребляет в 3-4 раза меньше кислорода за счет преобладания гликолиза, чем новорожденный [2].

Игнорируется закон Б.Ф. Вериги, открытый в конце XIX века, о том, что усвоение кислорода зависит от содержания в организме углекислого газа. Нет практического смысла пытаться «накачивать» кислородом беременную (через избыточное потребление железа), если концентрация углекислоты остается на прежнем уровне. Некритичному современному взгляду на роль анемии при беременности противятся не только фундаментальные законы, но и открытия наших дней, которые причисляются к багажу знаний без должного научного синтеза. Так, одна из теорий рассматривает в качестве причины развития гестоза дефект плацентации, недостаточность инвазии трофобласта [34]. И если гипоксия как следствие анемии при беременности ведет к инвазии трофобласта [39, 47], то не будет ли естественным и развитие гестоза на фоне приёма препаратов железа?

Логичным представляется суждение, что дефицит железа у беременных может быть биологическим преимуществом в условиях существования инфекционных очагов в организме. Наши наблюдения допускают и следующее заключение: высокие значения гемоглобина в крови и массовая железопрофилактика у беременных являются «воротами» в гестоз. В свою очередь, гестоз — самая частая причина перинатальной и материнской смертности, а также гипогалактии [6, 8]. У беременных с высокими показателями гемоглобина и сывороточного железа нередко бывает безуспешным применение современной антибактериальной терапии. Снижение концентрации гемоглобина может

носить защитный характер и служить естественной профилактикой инфекционных и неинфекционных осложнений матери и плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска/ Пер. с англ. — М.: Медицина, 1989. — 656с.
2. Баркрофт, Д. О скоростях некоторых физиологических процессов. — М.-Л.: Медгиз, 1935.
3. Белошевский В.А. Железодефицит у взрослых, детей и беременных. — Воронеж, 2000. — 121с.
4. Бурдина, Л.В. Влияние анемии и препаратов железа на течение беременности и инфекционные осложнения: Автореф. ...дисс. канд.мед. наук. — Пермь, 2003. — 23 с.
5. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 168 с.
6. Гипогалактия: новые возможности низкочастотной короткоимпульсной терапии / А.И. Ищенко, М.А. Ботвин, В.А. Ананьев и др.// Мат. I регионального научного форума «Мать и дитя». — Казань, 2007. — С.59 — 60.
7. Джаманаева К. Б., Абдыкалыкова Б. Частота ОПГ-гестозов при анемии беременных в Казахстане // Проблемы ОПГ-гестозов: Тез.докл. Пленума межведомств. науч.совета по акуш.и гин. РАМН и Всеросс.науч.-практ.конф. Росс.ассоц. акуш.-гин., октябрь 1996. — Чебоксары, 1996. — С. 9.
8. Егорова А.Т. Материнская смертность от гестозов / Мат. I регионального научного форума «Мать и дитя». — Казань, 2007. — С. 46 — 47.
9. Железодефицитная анемия беременных: учебное пособие / А.А. Полянин, М.А. Тарасова, О.Н. Аржанова и др. — СПб.: ООО Изд-во Н-Л, 2002. — 16с.
10. Зинчук, В.В. Участие оксида азота в формировании кислородсвязывающих свойств гемоглобина // Усп. физиол. наук. — 2003. — Т. 34. — № 2. — С. 33 — 45.
11. Клиническое значение сывороточного ферритина и железа у беременных с железодефицитной анемией и гестозом / В. И. Кулаков, В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова и др./ Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза: Мат. междунар. симп. — Москва, ноябрь 1998. — М., 1998. — С. 66.
12. Кузьминых Т. У., Арутюнян А. В., Прокопенко В. М. Новые подходы к лечению женщин с угрозой преждевременного прерывания беременности // Вестн. Росс. ассоц. акуш.-гин. — 1997. — № 3. — С. 49-51.
13. Либельт Э. Цит. по // Материнство. — 1997. — № 1. — С. III.
14. Лубянова И.П. Роль повышенного содержания железа в организме в развитии патологии (обзор литературы) // Журн. АМН Украины. — 1998. — Т.4. — № 3. — С. 514-529.
15. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 7. — С. 992 — 1006.
16. Новые данные об участии железа в развитии преэклампсии / М.В. Швецов Н.В. Старцева М.В.Савельев, Л.В. Бурдина / Мат. Всероссийск. междисциплинар. науч.-практ. конф. «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». — Петрозаводск, 2003. — С. 259-262.
17. Оден М. Кесарево сечение: безопасный выход

или угроза будущему? / Пер. с англ. под. ред. В. Масловой. — М., 2006. — 187с.

18. Омаров Н.С.-М. Влияние гестоза в сочетании с железодефицитной анемией на лактационную функцию: Автореф. дисс...д-ра мед. наук. — М, 1999. — 43с.

19. Омарова П.М. Особенности течения беременности, состояние плода и новорожденного при сочетании железодефицитной анемии и ожирения: Автореф. ... дисс. канд.мед. наук. — Волгоград, 2004. — 22с.

20. Применение колибактерина в раннем периоде ожоговой болезни: метод. реком. / Л.Я. Эберт, Р.И. Лифшиц, И.И. Долгушин, А.В. Зурочка. — Челябинск: Челябинский ГМИ, 1988. — 10с.

21. Руководство по эффективной помощи при беременности и родах. / Пер. с англ. /М. Энкин, М. Кейрс, М. Рэнфрю и др./ Под ред. Э. Энкин. — СПб: Норд-мед-Издат, 1999. — 544 с.

22. Савельева М.В. Клинико-лабораторные аспекты влияния железосодержащих препаратов на качество беременности, частоту и степень тяжести гестоза: Автореф. ...дисс. канд. мед. наук. — Ижевск, 2000. — 23с.

23. Салий, М.Г., Логинова, Н.Ф., Селина Е.Г. Показатели белкового обмена у женщин Астраханской области при невынашивании беременности и их детей на фоне дефицита железа / Мат. I регионального научного форума «Мать и дитя». — Казань, 2007. — С. 136 — 137.

24. Селье Г. От мечты к открытию. — М.: Прогресс, 1987.

25. Содержание оксида азота и активной формы супероксиддисмутазы в плаценте и пуповине при гестозе. Исследование методом ЭПР-диагностики / Т.Н. Сокур, А.А. Керченко, Е.Н. Бургова, Л.Е. Мурашко / Мат. научного форума «Нов. технол. в акуш. и гинекол.» — 1999. — С. 216-217.

26. Старцева Н.В., Швецов М.В., Бурдина Л.В. Влияние препаратов железа на течение беременности // Журн. акушерства и женских болезней. — СПб, 1999. — Т. XLVIII. — Вып. 1.- С. 28-31.

27. Феденко Н.П., Сеттарова Д.А., Саатова Л.М., Барсук И.Д. Анализ причин рождения детей с низкой массой тела и недоношенных // Мед. журн. Узбек. — 1990. — № 6. — С. 64.

28. Хаятова З.Б. Особенности течения анемии у беременных с очагами генитальной инфекции: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. — Томск, 1997. — 20 с.

29. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А.. Роль системы L-аргинин-оксид азота в регуляции висцеральных функций и обеспечении гестационного процесса. — Киров, 2007. — 178 с.

30. Швецов М.В., Абызов В.Н., Толбаева Л.В. Электронномикроскопическое исследование миеломных и гибридных клеток мышей /Тез. докл. III Всесоюзного совещания «Культивирование клеток животных и человека». — Пушкино, 1990. — С. 60.

31. Швецов М.В. Снижение показателей гемоглобина в крови женщины как закономерность нормально протекающей беременности./ Авторское свидетельство на интеллектуальный продукт № 73200100095. — Регистрация ВНИТИЦ 19 апреля 2001 г.

32. Швецов М.В. Влияние препаратов железа на развитие гестационного пиелонефрита // Казанский мед. ж. — 2002. — Т. 83. — № 2. — С. 102 — 105.

33. Шехтман М.М. Руководство по экстрагениталь-

ной патологии у беременных. — М.: Триада — X, 1999. — 816 с.

34. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. — Петрозаводск: Изд-во «ИнтелТек», 2002. — 432 с.

35. Di Iorio R., Marinoni E., Coacci F. et al. Amniotic fluid nitric oxide and uteroplacental blood flow in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation // Brit. J. Obstet. and Gynaecol. — 1997. — Vol. 104, № 10. — P. 1134-1139.

36. Farina M., Ribeiro M., Ogando D. et al. IL1 alpha augments prostaglandin synthesis in pregnant rat uteri by a nitric oxide mediated mechanism // Prostagl., Leukotrienes and Essent. Fatty Acids. — 2000. — Vol. 62, № 4. — P. 243-247.

37. Fleming E. R., Sly W.S. Hepcidin: A putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA — 2001. — Vol. 98, N 15. — P. 8160-8162.

38. Ganzoni A. M., Forrer P. Infekt und Eisen // Schweiz. med. Wschr. — 1972. — Vol. 102. — № 45. — P. 1642-1646.

39. In human trophoblast cells the expression of vascular endothelial growth factor is decreased by corticotropin-releasing factor and endothelins / A. Tropea, F. Minici, S. Catino et al. / 1st SGI International Summit "Preterm birth"// Abstracts. — Siena, Italy. — 2005. — P. 109.

40. Johnson J.R. Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection // Clin. Microbiol. Rev. — Jan. 1991. — P. 80-120.

41. Kuman K. Pacific Islands Nutrition. -2002. — Sept. ISSN 1022-2782, PIN # 53.

42. Le Sade G.D., Kost L.J., Barbat S.S., La Russo N.T. Biliary excretion of iron from hepatocyte lysosomes in the rat. A major excretory pathway in experimental iron overload // J. Clin. Invest. — 1986. — Vol. 77, № 1. — P. 90 — 97.

43. Lin G., Macdonald R., Martonet L. et al. Hemoglobin increases endothelin-1 in endothelial cells by decreasing nitric oxide // Biochem. and Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol.280, № 3. — P. 824-830.

44. McGregor M. W. Maternal anemia as a factor in prematurity and perinatal mortality // Scott. Med. J. — 1963. — Vol. 8. — P. 134.

45. Nicolas G., Bennoun M., Devaux I. et al. Lack of Hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98, № 15. — P. 8780-8785.

46. Ticcon C., Zicari A., Realacci M. et al. Oxytocin modulates nitric oxide generation by human fetal membranes at term pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. — 2004. — Vol. 52, № 3. — P. 185-191.

47. Vascular endothelial growth factor expression and secretion, its relation to fetal hypoxia /A. Perales, P.N. Ruiz, La Fe D. Borrás et al./ 1st SGI International Summit "Preterm birth"// Abstracts. — Siena, Italy. — 2005. — P. 75.

48. Villar J., P. Bergsj. Scientific basis for the content of routine antenatal care. I. Philosophy, recent studies, and power to eliminate or alleviate adverse maternal outcomes // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1997 — Vol. 76. — P. 1-14.

Поступила 17.11.07.