

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЮРІЯ ФЕДЬКОВИЧА**

**Навчально-науковий інститут біології, хімії та біоресурсів
Кафедра біохімії та біотехнології**

**КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ РОЗВИТКУ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ
АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ**

Кваліфікаційна робота

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Виконала:

студентка 2 курсу, 211 М групи
Сарафінчан Марія Іванівна

Керівник:

кандидат біологічних наук,
асистент **Николайчук І.М.**

До захисту допущено
на засіданні кафедри
протокол № _____ від _____ 2025 р.
Зав. кафедрою _____ доцент Оксана ВОЛОЩУК

Чернівці – 2025

АНОТАЦІЯ

Магістерська робота присвячена аналізу клініко-біохімічних показників розвитку залізодефіцитної анемії (ЗДА) у вагітних жінок та оцінці змін метаболізму заліза впродовж гестаційного періоду. Актуальність дослідження зумовлена високою поширеністю ЗДА серед вагітних та її значним впливом на перебіг вагітності, стан плода та ефективність пологової адаптації.

У роботі проведено порівняльний аналіз рівнів гемоглобіну та еритроцитарних індексів (МСН, МСНС) між здоровими вагітними та жінками із ЗДА. Встановлено, що у здорових вагітних ці показники зазнають помірного зниження упродовж гестації, проте залишаються у межах фізіологічної норми. Натомість у вагітних із ЗДА у II–III триместрах виявлено істотне зниження гемоглобіну, МСН та МСНС нижче референтних значень, що відображає розвиток мікроцитарно-гіпохромної анемії.

Дослідження біохімічних параметрів обміну заліза засвідчило, що у жінок із ЗДА рівень сироваткового заліза в II–III триместрах досягає мінімальних значень та супроводжується значним підвищенням загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки. Це свідчить про компенсаторне збільшення синтезу трансферину на тлі глибокого дефіциту доступного заліза.

Показано, що у здорових вагітних концентрація феритину знижується поступово та зберігається в межах нижніх фізіологічних значень, тоді як у жінок із ЗДА рівень феритину різко зменшується вже у I триместрі та досягає критично низьких показників у II–III триместрах. Отримані дані свідчать про виснаження депо заліза та неможливість забезпечення повноцінного еритропоезу у цієї категорії пацієнток.

Ключові слова: гемоглобін, залізо, залізо зв'язуюча здатність сироватки, феритин, залізодефіцитна анемія, гестаційний період

ABSTRACT

The master's thesis is devoted to the analysis of clinical and biochemical indicators of iron-deficiency anemia (IDA) in pregnant women and the assessment of changes in iron metabolism throughout the gestational period.

The research included a comparative evaluation of hemoglobin levels and erythrocyte indices (MCH, MCHC) in healthy pregnant women and those diagnosed with IDA. It was established that, in healthy pregnancy, these parameters decline moderately during gestation yet remain within physiological limits. In contrast, pregnant women with IDA demonstrated a marked decrease in hemoglobin, MCH, and MCHC in the second and third trimesters, reaching values below reference ranges and indicating the development of microcytic hypochromic anemia. The analysis of biochemical markers of iron metabolism showed that, in women with IDA, serum iron concentrations drop to minimal levels in the second and third trimesters, accompanied by a pronounced increase in total iron-binding capacity.

It was also demonstrated that ferritin levels in healthy pregnant women decline gradually but remain within the lower physiological range. Meanwhile, in women with IDA, ferritin concentrations decrease sharply as early as the first trimester and reach critically low values in the second and third trimesters, indicating severely depleted iron stores and an inability to support adequate erythropoiesis.

Key words: hemoglobin, iron, total iron-binding capacity, ferritin, iron-deficiency anemia, gestational period

Кваліфікаційна робота містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів наукових досліджень інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ **М.І. Сарафінчан**

(підпис)

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1. Етіологічні чинники та поширеність залізодефіцитної анемії серед вагітних.....	7
1.2. Фізіологічні зміни метаболізму заліза під час вагітності.....	10
1.2.1. Гомеостаз заліза в організмі жінки: всмоктування, транспорт, депонування, виведення.....	11
1.2.2. Роль плаценти у регуляції обміну заліза між матір'ю і плодом.....	15
1.2.3. Добові потреби у залізі в різні триместри вагітності.....	16
1.3. Патогенез залізодефіцитної анемії у вагітних.....	18
1.4. Біохімічні показники метаболізму заліза при залізодефіцитній анемії.....	21
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	25
2.1. Об'єкти та методи досліджень.....	25
2.2. Гематологічний аналіз крові.....	25
2.3. Методика визначення сироваткового заліза.....	26
2.4. Методика визначення загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки крові (ЗЗЗС).....	27
2.5. Методика визначення феритину сироватки крові.....	28
2.6. Статистичні методи аналізу.....	30
РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	31
ВИСНОВКИ	42
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	43
ДОДАТКИ	48

ВСТУП

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – одне з найпоширеніших порушень обміну мікроелементів у світі, що становить серйозну медико-соціальну проблему, особливо серед жінок репродуктивного віку та вагітних. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ознаки дефіциту заліза виявляють у 30–50 % вагітних, що істотно впливає на перебіг вагітності, розвиток плода та стан новонародженого. В умовах гестації підвищена потреба організму в залізі зумовлена не лише ростом плода і плаценти, а й збільшенням об'єму циркулюючої крові та підвищенням синтезу гемоглобіну. Невідповідність між надходженням заліза та його фізіологічною потребою призводить до порушення еритропоезу, гіпоксії тканин та активації компенсаторно-адаптаційних механізмів [1].

Відповідно до сучасних літературних даних, дефіцит заліза під час доношеної вагітності формується у більшості жінок – як у прихованій, так і в клінічно вираженій формі. Це зумовлено значним підвищенням фізіологічних потреб організму в залізі у період гестації. Зокрема, близько 320–500 мг цього мікроелемента витрачається на синтез додаткової кількості гемоглобіну та забезпечення клітинного метаболізму, приблизно 100 мг – на формування плаценти, 50 мг – на збільшення маси та об'єму матки, а 400–500 мг – на потреби плода. Тому, попри достатнє забезпечення плода залізом за рахунок мобілізації материнських резервів, у вагітної жінки часто розвивається латентний або маніфестний залізодефіцит різного ступеня тяжкості [2].

За легкого перебігу залізодефіцитної анемії клінічні прояви, як правило, відсутні, а про наявність патологічного процесу свідчать лише зміни лабораторних показників крові. Симптоми стають помітними при анемії середнього ступеня тяжкості, коли розвивається тканинна гіпоксія внаслідок недостатнього транспорту кисню. У таких випадках пацієнтки відзначають загальну слабкість, запаморочення, головний біль, відчуття серцебиття, задишку навіть при незначному фізичному навантаженні, зниження працездатності та розлади сну [3].

Обмін і транспорт заліза в організмі тісно пов'язані з процесами його депонування у формі феритину та гемосидерину. Основна частка заліза (приблизно 65 %) входить до складу гемоглобіну, близько 30–35 % – до міоглобіну, незначна кількість – до складу тканинних ферментів (близько 0,5%) і плазми крові (0,1 %), тоді як решта (приблизно 3 %) зберігається у вигляді депо в печінці, селезінці та кістковому мозку. Порушення цих процесів спостерігаються у вагітних із хронічними захворюваннями печінки, гепатозами чи тяжкими формами гестозу, що супроводжуються зниженням здатності печінки депонувати залізо та синтезувати транспортні білки – трансферин і феритин [4].

Біохімічна діагностика ЗДА базується на оцінці низки показників, що відображають стан метаболізму заліза та функціональну активність кровотворної системи. До ключових показників належать концентрація гемоглобіну, рівень сироваткового заліза, загальна залізо зв'язувальна здатність сироватки (ЗЗЗС), показник насичення трансферину залізом, вміст феритину та інші маркери, що відображають стан залізного обміну. Тому відмінними лабораторними ознаками залізодефіцитної анемії, які дозволяють диференціювати її від інших патогенетичних типів анемії, є зниження кольорового показника, наявність гіпохромії еритроцитів, зменшення концентрації сироваткового заліза, підвищення загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки крові, а також прояви гіпосидерозу у клінічній картині [5].

Мета роботи у аналізі клініко-біохімічних показників, що відображають розвиток залізодефіцитної анемії у вагітних жінок, та визначенні діагностичної інформативності комплексного підходу до оцінки метаболізму заліза.

РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Етіологічні чинники та поширеність залізодефіцитної анемії серед вагітних

Залізодефіцитна анемія – найпоширеніший варіант анемічних станів у світі та становить одну з ключових проблем акушерства і перинатології. За оцінками ВООЗ, анемічний синдром виявляють приблизно у 30–50 % вагітних жінок, а понад половина цих випадків зумовлена саме дефіцитом заліза. Поширеність ЗДА варіює залежно від регіону: найвищі показники реєструють у країнах із низьким рівнем доходів, тоді як у розвинених державах частота анемії нижча, але все ж залишається суттєвою через особливості харчування, повторні вагітності та супутні хронічні захворювання [6].

Анемія під час вагітності може негативно вплинути як на матір, так і на плід. Вагітні жінки з тяжкою анемією мають у 2,4 рази вищий ризик смерті, ніж інші вагітні жінки, і більш вразливі до несприятливих наслідків вагітності. Анемія матері також збільшує ризик розвитку у дитини проблем інтелектуального розвитку, ожиріння, серцевих захворювань та анемії [7].

Упродовж вагітності потреба організму у залізі зростає майже вдвічі – для забезпечення підвищеного еритропоезу, формування плаценти, росту плода та збільшення маси матки. За відсутності адекватного надходження мікроелемента з їжею або при зниженні його всмоктування у шлунково-кишковому тракті швидко виснажуються депо заліза, що створює передумови для розвитку анемії.

До етіологічних чинників, які сприяють виникненню ЗДА у вагітних, належать:

- незбалансоване харчування, зокрема недостатнє споживання продуктів, багатих на гемове залізо (м'ясо, печінка, риба), а також надмірне вживання чаю, кави чи злакових, що містять фітати й таніни, які пригнічують абсорбцію заліза;
- підвищені фізіологічні потреби, пов'язані з ростом плода, плаценти та збільшенням об'єму циркулюючої крові;

- соціально-економічні фактори, серед яких низький рівень життя, недостатня медична обізнаність, обмежений доступ до якісного харчування і пренатального нагляду;
- медичні чинники ризику, такі як хронічні крововтрати (шлунково-кишкові, гінекологічні), багатоплідність, короткі інтервали між вагітностями, мальабсорбційні синдроми, гельмінтози;
- екологічні впливи, зокрема проживання у промислових регіонах із забрудненим повітрям і водою, що може спричиняти оксидативний стрес і порушення метаболізму мікроелементів [8].

Потреба в залізі зростає під час вагітності через посилення материнського еритропоезу. Залізо також необхідне для росту тканин плода та запасів заліза. Коли надходження не задовольняє підвищений попит з різних причин, таких як неправильне харчування, інфекції або зараження, запаси заліза в організмі поступово виснажуються, що в певний момент проявляється як залізодефіцитна анемія. Окрім анемії, дефіцит заліза може призвести до материнської втоми та гормональних порушень, а також збільшити ризик післяпологової кровотечі та депресії. Це також може призвести до дефіциту заліза у потомства, особливо якщо він присутній на пізніх термінах вагітності [9].

У гестаційному періоді анемічні стани мають різну патогенетичну природу. Окрім залізодефіцитної анемії, до них належать мегалобластна (внаслідок дефіциту фолієвої кислоти або вітаміну B₁₂), анемія хронічних захворювань, гемолітична та змішані форми. Водночас саме ЗДА посідає провідне місце, оскільки залізо є незамінним компонентом гемоглобіну та ферментів, що беруть участь у транспорті кисню й клітинному диханні. Недостатність цього мікроелемента призводить до гіпоксії, порушення енергетичного обміну, активації вільнорадикальних процесів та виникнення системних метаболічних зрушень.

Дефіцит інших мікронутрієнтів (таких як фолієва кислота, вітамін B₁₂, вітамін B₆, вітамін A, вітамін C та цинк), гемоглобінопатії, порушення мембран еритроцитів та системні причини (такі як гормональні порушення,

захворювання печінки, малярія та вірус імунодефіциту людини) також сприяють анемії під час вагітності. Внесок кожної з цих етіологічних причин в анемію серед вагітних жінок буде різним у різних спільнотах.

Наприклад, дефіцит фолатів є високим в регіонах, ендемічних щодо малярії, та в країнах, де основні продукти харчування не збагачені фолатом. Вагітні жінки особливо вразливі до дефіциту фолатів, оскільки його потреба значно зростає під час вагітності. Фолат необхідний для біосинтезу пуринових та тимідинових нуклеотидів і метаболізму гомоцистеїну. Тому дефіцит фолатів призводить до порушень синтезу ДНК, підвищення рівня гомоцистеїну та зміненої експресії генів клітин. Пригнічений синтез ДНК впливає на мітоз, спричиняючи неефективний еритропоез з гемопоетичних клітин-попередників. У крові можуть виявлятися макроцитарна анемія, панцитопенія та гіперсегментовані нейтрофіли. Скорочення тривалості життя еритроцитів є ще одним фактором, що сприяє анемії, та спостерігається при дефіциті фолатів. Ті ж механізми можуть призвести до підвищеного ризику вроджених аномалій (таких як дефекти нервової трубки), затримки росту плода, передчасних пологів та дефіциту фолатів у новонароджених на додаток до анемії матері [10].

32% вагітних жінок у першому триместрі вагітності мають дефіцит B_{12} . Для перетворення гомоцистеїну та метилтетрагідрофолату на метіонін та тетрагідрофолат потрібен вітамін B_{12} . При його дефіциті фолат затримується у вигляді метилтетрагідрофолату, що спричиняє функціональний дефіцит фолату. Таким чином, патофізіологія макроцитарної анемії та несприятливі наслідки для плода при дефіциті B_{12} подібні до дефіциту фолату [11].

Анемія, спричинена спадковими захворюваннями, такими як незначні гемоглобінопатії або мембранні розлади, може бути поширеною в деяких громадах. Наприклад, будь-який варіант гемоглобінопатії є носієм 45,5% населення Південної Азії. Наявність гетерозиготного варіантного фенотипу гемоглобіну підвищує ризик анемії під час вагітності та народження дитини з гомозиготним захворюванням.

Таким чином, залізодефіцитна анемія у вагітних має мультифакторну природу, а її розвиток зумовлений поєднанням фізіологічного навантаження вагітності з нутритивними, соціальними та патологічними чинниками. Усвідомлення масштабів проблеми та аналіз причин її виникнення є необхідною передумовою для ефективної діагностики, профілактики і терапії цього стану.

1.2. Фізіологічні зміни метаболізму заліза під час вагітності

Вагітність супроводжується суттєвими змінами метаболізму заліза, які спрямовані на забезпечення потреб матері й плода. Упродовж гестації об'єм циркулюючої крові зростає на 30–50 %, що вимагає додаткового синтезу гемоглобіну та підвищує фізіологічну потребу в залізі майже вдвічі. Унаслідок цього зростає навантаження на механізми регуляції абсорбції, транспорту та депонування мікроелемента [12].

Всмоктування заліза у кишечнику активується під впливом збільшеної продукції плацентарних гормонів і підвищення рівня еритропоетину. Одним із ключових регуляторів цього процесу є гепсидин – печінковий пептид, який пригнічує всмоктування заліза через інгібування феропортину. У вагітних концентрація гепсидину фізіологічно знижена, що забезпечує посилений транспорт заліза до крові та сприяє формуванню адекватних запасів для розвитку плода.

Плацента відіграє центральну роль у регуляції метаболізму заліза. Вона функціонує як селективний транспортер, забезпечуючи надходження мікроелемента до плода навіть за умов обмежених материнських резервів. Трансферин-рецепторний механізм плацентарного транспорту формує пріоритетний розподіл заліза на користь плода, що пояснює його достатнє забезпечення за одночасного виснаження депо матері [13].

Особливе значення має перерозподіл заліза між основними біологічними «пулами». Під час вагітності зменшуються депоновані запаси феритину, оскільки більша частина мікроелемента спрямовується на синтез

гемоглобіну та потреби фетоплацентарного комплексу. Поряд із цим зростає активність білків-переносників, зокрема трансферину, що відображається у збільшенні його залізовв'язувальної здатності – характерної адаптаційної відповіді для забезпечення адекватного еритропоезу.

Зміни метаболізму заліза тісно пов'язані з енергетичним та антиоксидантним статусом вагітної. Дефіцит мікроелемента порушує функцію цитохромних ферментів, що призводить до зсувів у тканинному диханні та посилення оксидативного стресу. Це підкреслює роль системи антиоксидантного захисту, активність якої у вагітних необхідна для збереження нормальної функції плаценти та попередження гіпоксичних ускладнень [14].

Таким чином, метаболізм заліза у гестаційному періоді є складною багаторівневою системою, що включає посилене всмоктування в кишечнику, зміни у транспортних білках, активний плацентарний перенос та мобілізацію депонованих форм. Порушення будь-якої з цих ланок може стати чинником розвитку залізодефіцитної анемії та негативно вплинути на перебіг вагітності й стан плода.

1.2.1. Гомеостаз заліза в організмі: всмоктування, транспорт, депонування, виведення

Гомеостаз заліза є результатом збалансованої взаємодії між функціональними компартментами (еритроїдними та проліферуючими клітинами), системами поглинання та рециркуляції (ентероцити та макрофаги селезінки), елементами зберігання (гепатоцитами) та процесами мобілізації. Найбільшим з цих компартментів заліза є еритроцит (еритроцити та їх попередники), який містить приблизно 2–3 г заліза, майже повністю міститься в гемоглобіні. Гепатоцити є компартментом зберігання, де до 1 г заліза міститься у вигляді цитоплазматичного феритину. Компартмент зберігання може бути виснажений у разі дефіциту заліза, наприклад, у багатьох жінок через менструальні втрати в поєднанні з недостатнім споживанням їжі.

Плазмовий пул заліза становить лише 3–4 мг і повинен оновлюватися кілька разів на день, щоб задовольнити високу (20–25 мг) потребу еритропоезу та інших тканин [15].

Трансферин, переносник заліза, відіграє центральну роль у транспорті заліза. Після взаємодії з рецептором трансферину 1 (TfR1) комплекс «трансферин–залізо» потрапляє до клітини шляхом рецептор-опосередкованого ендоцитозу та проходить характерний ендосомальний цикл, у межах якого мікроелемент вивільняється та використовується для метаболічних потреб. Основним джерелом заліза для організму є його реутилізація: щодня близько 20–25 мг мікроелемента повертається у кровотік після переробки макрофагами старих еритроцитів у процесі фагоцитозу. У людини немає регульованого виведення заліза, тому баланс заліза в основному контролюється на рівні кишкового всмоктування, яке відбувається в проксимальній частині дванадцятипалої кишки. За фізіологічних умов всмоктування заліза в кишечнику контролюється в першу чергу вмістом заліза в організмі та еритропоезом. Зокрема, поглинання заліза може бути посилене у разі високого еритропоетичного попиту або пригнічене, коли запаси заліза поповнюються. Щодня в кишечнику всмоктується лише 1–2 мг заліза, що еквівалентно добовим втратам.

Погано доступний негемовий Fe^{3+} , присутній у раціоні, потребує відновлення мембраноасоційованою залізоредуктазою до Fe^{2+} , а потім транспортується через апікальну сторону клітин дванадцятипалої кишки за допомогою транспортера двовалентних металів 1 (DMT-1) [16].

Більша частина заліза вивільняється з гему під дією гемоксигенази 1; гем є важливим джерелом заліза і має більшу біодоступність, ніж негемове залізо. Запропоновано кілька білків як транспортери гему через кишкову щіткову облямівку, але точний механізм абсорбції гемового заліза залишається недостатньо вивченим. Потрапивши всередину кишкових епітеліальних клітин, частина заліза залишається в клітині для використання або зберігання. Решта експортується через базолатеральну мембрану ентероцитів через

експортер заліза феропортин. Абсорбція заліза в дванадцятипалій кишці регулюється як клітинно-автономними, так і системними сигнальними шляхами.

Залізо, що вивільняється ентероцитами та макрофагами, захоплюється циркулюючим трансферином як моноферичне залізо, а коли заліза багато, воно захоплюється як диферичне залізо трансферином. Остання форма легко взаємодіє з рецептором трансферину 1, його основним та повсюдним рецептором, який після проходження ендосомального циклу забезпечує залізом усі органи та тканини.

Насичення сироваткового трансферину залізом є основним показником та визначальним фактором системного гомеостазу заліза. Насичення трансферину залізом визначається кількістю заліза, що абсорбується з кишечника, переробляється та вивільняється макрофагами, і використовується для еритропоезу – основного споживача заліза. Насичення трансферину виражається у відсотках і знаходиться в межах норми від 15% до 30%. Крім того, комплекс трансферину з залізом впливає на експресію «гормону» гепсидину, який модулює абсорбцію заліза в кишечнику та вивільнення заліза макрофагами шляхом посттранскрипційної регуляції експортера заліза феропортину [17].

Надходження заліза в кровотік є критичним для системного гомеостазу заліза та негативно регулюється гепсидином, гормоном, що регулює рівень заліза. Гепсидин – пептидний гормон, що виробляється в печінці, відповідає за модуляцію доступності заліза для задоволення потреб у залізі. Гепсидин діє шляхом зв'язування з феропортином у тканинних макрофагах, ентероцитах дванадцятипалої кишки та інших клітинах-мішенях, запускаючи його тирозин-фосфорилування та убіквітин-опосередковану деградацію в лізосомах. Видаляючи феропортин з плазматичної мембрани, гепсидин блокує клітинний експорт заліза. Кінцевим наслідком є зниження рівня заліза в сироватці крові. Залізо та запалення є основними індукторами гепсидину. Після споживання заліза або збільшення запасів заліза в організмі, рівень

гепсидину переважно підвищується через активацію кісткових морфогенетичних білків, сигналізації BMP-SMAD, щоб запобігти подальшому засвоєнню заліза з їжі. За запальних умов індукція гепсидину сприяє гіпоферемії та секвестрації заліза в макрофагах [18].

Внутрішньоклітинне залізо, якщо воно не використовується для різних функцій, зберігається у феритині або експортується феропортином для підтримки лабільного пулу заліза у вузьких межах, щоб уникнути токсичності. Феритин є сховищем заліза та забезпечує захист від окисного пошкодження, а також зберігає залізо для майбутніх потреб. Феритин може зберігати до 4500 атомів заліза в оболонкоподібній структурі, утвореній 24 ланцюгами, що включають як важкі ланцюги з фероксидазною активністю, так і легкі ланцюги. У клінічних умовах сироватковий феритин є маркером ідіопатичного захворювання, коли його рівень низький, та перевантаження залізом та запалення, коли його рівень підвищений, що відображає вміст феритину в макрофагах. Однак як походження, так і функція сироваткового феритину залишаються значною мірою невивченими [19].

Феропортин за своєю структурою чергується між відкритою всередину конформацією, яка зв'язує внутрішньоклітинне залізо, та відкритою назовні конформацією, яка вивільняє залізо у позаклітинний простір, причому останнє опосередковується гепсидином. Окрім типів клітин з добре відомою функцією експорту заліза (тобто ентероцитів дванадцятипалої кишки, макрофагів, що переробляють залізо, та гепатоцитів, що зберігають залізо), феропортин також міститься в інших тканинах, де він виконує автономну клітинну функцію вивільнення непотрібного та потенційно токсичного заліза. Під час вагітності феропортин високо експресується на базальній поверхні синцитіотрофобласта в плаценті та відіграє незамінну роль у перенесенні заліза до плода. Плацентарний феропортин регулюється внутрішньоклітинними концентраціями заліза трофобласта через систему IRE-IRP. Цікаво, що при нормальній вагітності концентрації фетального гепсидину у мишей дуже низькі, не сприяють базовому гомеостазу заліза та не впливають на

транспортування заліза через плацентарний феропортин. Інфекція та запалення індукують гепсидин, головним чином через вплив інтерлейкіну-6 (IL-6), а підвищена концентрація гепсидину потім пригнічує активність феропортину, що призводить до виснаження заліза в плазмі (гіпоферемія) [16].

1.2.2. Роль плаценти у регуляції обміну заліза між матір'ю і плодом

Плацента є ключовою ланкою у забезпеченні гомеостазу заліза в системі «мати – плід» і виконує функцію високоспеціалізованого бар'єрно-транспортного органа. Незважаючи на варіабельність материнських запасів заліза, плід отримує цей мікроелемент у пріоритетному порядку. Така особливість зумовлена унікальними механізмами плацентарної регуляції, які забезпечують активний, контрольований переніс заліза з материнської крові до фетоплацентарного комплексу.

Материнське залізо потрапляє до плаценти у складі комплексу «трансферин–залізо». На апікальній поверхні синцитіотрофобласту локалізовані трансферинові рецептори I типу (TfR1), кількість яких збільшується за умов дефіциту заліза або посиленого еритропоезу плода. Зв'язування комплексу з рецептором запускає ендоцитоз, після якого у кислих ендосомах залізо вивільняється та відновлюється до форми Fe^{2+} під дією метаболічних ферментів [20].

Подальший транспорт заліза через цитоплазму трофобласту забезпечують феропортин та білки-шеvronи (DMT1, ZIP14). На базальній мембрані синцитіотрофобласту феропортин здійснює вихід заліза у кров плода. Експресія феропортину регулюється рівнем гепсидину – не лише материнського, а й плацентарного та фетального походження. Зниження концентрації гепсидину сприяє збільшенню потоку заліза до плода, тоді як його надлишок блокує цей процес.

Плацента не лише транспортує залізо, а й частково депонує його у вигляді феритину. Такий тимчасовий пул має важливе значення у випадку коливань материнського надходження мікроелемента. У третьому триместрі

потреба плода у залізі є найвищою, що супроводжується підвищенням експресії плацентарних транспортних білків та зниженням гепсидину матері. Таким чином забезпечуються оптимальні умови для накопичення заліза плодом у печінці – основному депо на період новонародженості.

У разі патологічних станів (гестоз, преєклампсія, гіпоксія, інфекційні ускладнення, цукровий діабет вагітних) порушується структура синцитіотрофобласту, зменшується кількість трансферинових рецепторів та активність феропортину, що може призводити до плацентарної недостатності. Це обмежує надходження заліза до плода, погіршує його розвиток та підвищує ризик неонатальної анемії [21].

Таким чином, плацента виконує інтегральну регуляторну функцію в обміні заліза між матір'ю і плодом, забезпечуючи активний транспорт, депонування та адаптивні механізми гормонального контролю. Ефективність цих процесів залежить від функціонального стану плаценти, метаболічних потреб плода та рівня заліза у матері, що робить плацентарний перенос одним із визначальних чинників профілактики неонатальної та гестаційної анемії.

1.2.3. Добові потреби у залізі в різні триместри вагітності

Потреба у залізі під час вагітності істотно зростає порівняно з добовою потребою жінки репродуктивного віку. Це зумовлено інтенсивним розвитком фетоплацентарного комплексу, збільшенням об'єму циркулюючої крові та необхідністю забезпечення еритропоезу як у матері, так і у плода. Оцінка добових потреб у залізі в різні триместри вагітності має важливе клінічне значення, оскільки саме дефіцит мікроелемента на ранніх етапах здатен призвести до прогресування залізодефіцитної анемії та порушення розвитку плода.

У першому триместрі потреби у залізі зростають незначно, оскільки на ранніх термінах вагітності відсутні значні витрати на еритропоез плода, а збільшення об'єму крові ще мінімальне. Добова потреба становить близько 1,5–2,0 мг на добу, що лише трохи перевищує норму для невагітних жінок.

Незважаючи на це, саме в цей період важливо мати достатні депо заліза, оскільки загальний запас феритину визначає ризик розвитку ЗДА у пізніші терміни [22].

У другому триместрі відбувається активне збільшення об'єму плазми та зростає інтенсивність еритропоезу матері, що супроводжується підвищенням потреби у залізі до 4–5 мг на добу. Водночас починається формування еритроїдного ряду клітин у плода, що також потребує надходження мікроелемента через плаценту. Рівень гепсидину в крові вагітної знижується, що сприяє більш ефективному всмоктуванню заліза у кишечнику [2].

Найбільша потреба у залізі спостерігається у третьому триместрі, коли плід активно накопичує мікроелемент у печінці – своєму основному післянародженому депо. Саме в цей період близько 80 % залізних запасів плода формується через плацентарний транспорт. Добова потреба вагітної може сягати 6–7 мг і більше, залежно від маси плода, кратності вагітності, стану плаценти та вихідного рівня феритину [23]. Якщо материнські резерви заліза вичерпані, плацента не здатна забезпечити адекватний транспорт мікроелемента, що створює ризик фетального та неонатального дефіциту заліза.

Додатковим фактором, що визначає потребу у залізі, є індивідуальний рівень втрат мікроелемента до вагітності, включно з менструальними крововтратами, захворюваннями шлунково-кишкового тракту, харчовими звичками та кратністю попередніх вагітностей. Жінки зі зниженими запасами феритину на момент зачаття (нижче 30 мкг/л) мають найвищий ризик розвитку залізодефіцитної анемії у другій половині вагітності.

З огляду на суттєве зростання потреб, провідні міжнародні та національні клінічні протоколи рекомендують профілактичне призначення препаратів заліза у другому та третьому триместрах, особливо за наявності факторів ризику або низьких вихідних запасів феритину. Ретельна оцінка добових потреб у залізі дозволяє сформуванню обґрунтовану стратегію профілактики та ранньої корекції дефіциту, зменшуючи ризики ускладнень вагітності та порушень розвитку плода [24].

1.3. Патогенез залізодефіцитної анемії у вагітних

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, анемія у невагітних жінок визначається рівнем гемоглобіну <12 г/дл. ВООЗ визначає анемію у вагітних жінок як рівень гемоглобіну <11 г/дл у всіх трьох триместрах вагітності. Центр контролю та профілактики захворювань США встановив, що рівень гемоглобіну $<10,5$ г у другому триместрі є результатом гемодилуції. Наразі загальноприйнято використовувати визначення ВООЗ для анемії у всіх трьох триместрах [16].

Дефіцит заліза є найпоширенішим дефіцитом мікронутрієнтів у світовому масштабі. Залізодефіцитна анемія – це глобальна проблема громадського здоров'я, яка вражає розвинені та нерозвинені країни, маючи значні наслідки для здоров'я людини, якості життя та суспільства, а також впливаючи на здоров'я, соціальні та економічні аспекти. Незважаючи на присутність на всіх етапах життя, поширеність висока серед певних вразливих груп, таких як діти віком до 5 років, жінки дітородного віку та особливо вагітні жінки.

Серед жінок дітородного віку поширеність анемії у світі оцінюється у 30,2%, у цьому сенсі жінки є особливо вразливою групою, оскільки поширеність та тяжкість цього захворювання вищі, ніж у чоловіків у всьому світі.

Патогенез залізодефіцитної анемії у вагітних є багатофакторним та включає низку взаємопов'язаних метаболічних, гормональних і гемопоетичних процесів, які зазнають значних змін у період гестації. В основі розвитку ЗДА лежить дисбаланс між надходженням, всмоктуванням і використанням заліза та його фізіологічними потребами, що зростають у зв'язку з перерозподілом мікроелемента між організмом матері та плода.

Однією з ключових ланок патогенезу є зменшення депонованих запасів заліза ще на ранніх етапах вагітності. Феритин, основний білок запасання заліза, у жінок часто знижений уже у першому триместрі, особливо за умови частих вагітностей, рясних менструальних крововтрат або неповноцінного

харчування до настання вагітності. Зниження феритину є ранньою ознакою латентного дефіциту, який може тривалий час не проявлятися у вигляді гематологічних змін, але вже супроводжується порушенням метаболізму заліза [25].

У розвитку ЗДА під час вагітності значну роль відіграє підвищення потреби у залізі, пов'язане з інтенсивним еритропоезом матері, ростом плаценти та формуванням кровотворної системи плода. Розширення об'єму плазми крові на 40–50 % створює відносну гемодилуцію, що є фізіологічною, але посилює клінічні ознаки анемії. У другому і третьому триместрах на потреби плода необхідно додатково 400–500 мг заліза, які забезпечуються майже виключно за рахунок материнських запасів [2].

Важливим патогенетичним механізмом є регуляторна роль гепсидину – гормону печінки, який контролює системний обмін заліза шляхом блокади феропортину. У здорової вагітної рівень гепсидину фізіологічно знижується, що забезпечує посилене всмоктування заліза у кишечнику та збільшення його транспорту через плаценту. Проте при супутніх захворюваннях – хронічних інфекціях, гепатозах, гестозах, ожирінні – синтез гепсидину може бути патологічно підвищеним. Така дисрегуляція призводить до «функціонального дефіциту заліза», коли мікроелемент наявний у депо, але недоступний для еритропоезу через блокаду виходу із тканин [26].

Суттєву роль у патогенезі відіграє також порушення кишкового всмоктування. Мальабсорбційні стани (целиакія, хронічний гастрит, запальні захворювання кишечника) знижують здатність ентероцитів транспортувати залізо, що стає критичним у період гестації з її підвищеними потребами. Деякі харчові фактори (фітати, таніни, надлишок кальцію) додатково поглиблюють порушення абсорбції.

За умов дефіциту заліза порушуються процеси синтезу гема та функціонування залізовмісних ферментів, зокрема цитохромів, каталази та сукцинатдегідрогенази. Це спричиняє зниження ефективності тканинного дихання, розвиток енергетичного дефіциту та активацію оксидативного

стресу. У майбутньої матері це проявляється підвищенням вільнорадикальних процесів, зниженням активності антиоксидантних ферментів та порушенням клітинного метаболізму. Плід, у свою чергу, є особливо чутливим до дефіциту заліза, оскільки мікроелемент необхідний для розвитку мозкової тканини, мієлінізації та формування когнітивних функцій [27].

Вагітність часто супроводжується антиоксидантно-оксидативним дисбалансом, що додатково поглиблює дефіцит заліза. Зростання продукції активних форм кисню, характерне для гестації, призводить до підвищеної потреби у білках і ферментах, що містять залізо. Таким чином, оксидативний стрес не лише є наслідком дефіциту, але й активним чинником, який поглиблює метаболічні зрушення.

Важливою складовою патогенезу ЗДА є адаптивні зміни еритропоезу. За умов дефіциту заліза утворюються малі гіпохромні еритроцити, що проявляється зниженням середнього вмісту і середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (МСН та МСНС). Зменшується активність ферментів, необхідних для синтезу гема, збільшується кількість патологічних форм еритроцитів – пойкилоцитів, анізоцитів, «олівцеподібних» та «мішенеподібних» клітин. Унаслідок цього погіршується здатність крові переносити кисень, що формує картину тканинної гіпоксії [28].

Сироваткове залізо буде низьким при абсолютному дефіциті заліза, а також при функціональному дефіциті заліза або запальних станах. Іншим параметром є сироватковий трансферин, який відображає здатність транспортувати залізо. Рівень трансферину буде високим при абсолютному дефіциті заліза та низьким при запальних станах.

Знижений вміст гемоглобіну в ретикулоцитах, параметр, який вимірює функціональне залізо, доступне для еритропоезу протягом попередніх 3–4 днів, є ранньою ознакою еритропоезу, обмеженого залізом. З іншого боку, його підвищення є показником ранньої (через 2–4 дні після початку лікування) відповіді після адекватної терапії залізом. Підсумовуючи, гемоглобін визначає анемію; феритин сироватки корелює із запасами заліза без наявності

запальних процесів; а рівень заліза, доступного для еритропоезу, визначає його кількість [29].

При запальних станах феритин є білком гострої фази, рівень якого підвищується при інфекціях, аутоімунних захворюваннях, раку, хронічній хворобі нирок, хронічній серцевій недостатності та ожирінні. У всіх цих випадках рівень феритину в сироватці крові не корелює із запасами заліза і може відображати лише запальний стан. Таким чином, рівні феритину в сироватці крові <30 мкг є діагностичними для абсолютного дефіциту заліза без запалення; однак, при запальних станах ми визначаємо абсолютний дефіцит заліза при рівнях феритину в сироватці крові <100 мкг.

Отже, патогенез залізодефіцитної анемії у вагітних – це складний комплекс змін, що охоплює виснаження депо заліза, порушення всмоктування, дисрегуляцію гормонального контролю, зміни у функціонуванні плаценти та зниження ефективності еритропоезу. Своєчасне виявлення ранніх маркерів дефіциту, насамперед зниження феритину, є критично важливим для профілактики тяжких форм анемії та попередження несприятливих наслідків для матері й плода.

1.4. Біохімічні показники метаболізму заліза при залізодефіцитній анемії

Біохімічна діагностика залізодефіцитної анемії ґрунтується на комплексній оцінці показників, що відображають різні етапи метаболізму заліза – від всмоктування і транспорту до депонування та участі у синтезі гемоглобіну. Ці маркери дозволяють диференціювати ЗДА від інших видів анемії, визначити стадію дефіциту, оцінити тяжкість патологічного процесу та ефективність лікування.

Одним із найважливіших біохімічних критеріїв є сироваткове залізо, концентрація якого знижується внаслідок недостатнього надходження мікроелемента або виснаження його депо. Гіпосидеремія відображає зменшення циркулюючої форми заліза, доступної для еритропоезу. У вагітних

цей показник особливо чутливий до змін у раціоні, кишковій абсорбції та стані плацентарного транспорту.

Для комплексної оцінки транспортних механізмів визначають загальну залізовв'язувальну здатність сироватки (ЗЗЗС), яка характеризує сумарну концентрацію трансферину та його здатність зв'язувати іони Fe^{3+} . У разі ЗДА ЗЗЗС зростає, що є компенсаторною реакцією на зниження сироваткового заліза. Додатковим інформативним показником є латентна залізовв'язувальна здатність сироватки (ЛЗЗС), яка відображає кількість вільних трансферинових зв'язувальних центрів [30].



Одним із найбільш чутливих маркерів є феритин – білок депонування заліза. Зниження вмісту феритину в сироватці крові є ранньою ознакою прихованого дефіциту заліза, що передує зниженню гемоглобіну. Оскільки

феритин також є білком гострої фази, його рівень може підвищуватися при запальних процесах, тому для вагітних важливо враховувати супутні показники запалення (СРБ, інтерлейкіни) [31].

Важливим показником є насичення трансферину залізом, яке зменшується у міру виснаження запасів мікроелемента. Значення нижче 15 % розглядають як характерну ознаку дефіциту заліза. Цей показник дозволяє диференціювати ЗДА від анемії хронічних захворювань, у якій ЗЗЗС часто нормальна або знижена, а рівень феритину може бути нормальним попри обмежену доступність заліза.

Для оцінки вираженості порушень еритропоезу визначають такі індекси, як середній вміст гемоглобіну в еритроциті (МСН) та середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (МСНС). При ЗДА ці параметри знижені, що відображає гіпохромний характер анемії. Зменшення середнього об'єму еритроцитів (МСV) свідчить про мікроцитарність крові, яка є типовою для тривалого дефіциту заліза.

Вагоме значення має визначення розчинного рецептора трансферину (sTfR) – маркера, що характеризує активність еритропоезу та відображає потребу клітин у залізі. Рівень sTfR підвищується при ЗДА і, на відміну від феритину, не залежить від наявності запалення, що робить його інформативним у складних діагностичних випадках [32].

Допоміжні біохімічні показники включають концентрацію гепсидину, який регулює вихід заліза з ентероцитів та макрофагів. Під час вагітності рівень гепсидину знижується, що є адаптивним механізмом для забезпечення плацентарного транспорту заліза. При запальних захворюваннях або прееклампсії гепсидин може патологічно підвищуватися, що спричиняє функціональний дефіцит заліза.

Комплексне визначення цих параметрів дозволяє:

- оцінити стадію дефіциту (латентна, маніфестна, тяжка ЗДА);
- диференціювати ЗДА від анемії запалення, мегалобластної та гемолітичної анемії;

- контролювати ефективність терапії препаратами заліза;
- прогнозувати ризики для матері та плода.

Таким чином, біохімічні показники метаболізму заліза відображають ключові ланки патогенезу залізодефіцитної анемії та мають вирішальне значення для її ранньої діагностики, корекції та моніторингу у вагітних.

Узагальнюючи наведені дані, слід зазначити, що біохімічні показники метаболізму заліза є фундаментальними маркерами для раннього виявлення, диференційної діагностики та моніторингу залізодефіцитної анемії. Їх комплексна оцінка дозволяє не лише визначити ступінь виснаження залізних резервів та порушення транспортних механізмів, але й оцінити доступність мікроелемента для еритропоезу та ступінь компенсаційних змін у організмі вагітної. Поєднання традиційних показників (сироваткове залізо, феритин, насичення трансферину) з більш сучасними маркерами (sTfR, гепсидин) забезпечує високу інформативність діагностики та дає можливість своєчасно виявляти приховані порушення метаболізму. Саме тому біохімічний аналіз обміну заліза виступає ключовою складовою ведення вагітних із ризиком розвитку залізодефіцитної анемії та формує основу для ефективної профілактики і терапевтичної корекції цього стану.

РОЗДІЛ II. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Об'єкти та методи досліджень

Об'єктом дослідження були вагітні жінки віком 18–40 років, які перебували під динамічним спостереженням у жіночій консультації КНП «Міський клінічний пологовий будинок № 2» м. Чернівці.

До **дослідної групи** увійшли вагітні, у яких за результатами клініко-лабораторного обстеження були виявлені ознаки дефіциту заліза або діагностована залізодефіцитна анемія.

До **контрольної групи** увійшли вагітні без ознак порушення метаболізму заліза, з рівнями гемоглобіну та феритину, що відповідали нормативним значенням для даного терміну вагітності.

У роботі проаналізовані клініко-біохімічні маркери розвитку залізодефіцитної анемії в I (12-14 тижнів), II (24-26 тижнів) та III (36-38 тижнів) триместрах вагітності.

Методичний підхід відповідав сучасним вимогам клініко-біохімічної діагностики та включав комплекс гематологічних, біохімічних та статистичних методів.

Клінічні та антропометричні методи:

- збір анамнезу, оцінка харчових звичок і факторів ризику;
- аналіз перебігу вагітності та супутньої патології;
- визначення соматичного та акушерського статусу.

2.2. Гематологічний аналіз крові

Загальний клінічний аналіз крові проводили із використанням автоматичного гематологічного аналізатора BC-30S Mindray (Китай). Прилад функціонує на основі «закритої» системи й працює тільки з фірмовими реагентами виробника, які відзначаються стабільною аналітичною якістю та надійністю. Дослідження виконували у відкритих пробірках, із щоденним застосуванням калібраторів та стандартних процедур внутрішньолабораторного контролю якості.

Гематологічний аналіз проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі. Визначали такі показники:

- гемоглобін (Hb), гематокрит (Hct);
- кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів;
- еритроцитарні індекси: MCV, MCH, MCHC, RDW.

Ці показники використовували для оцінки ступеня тяжкості анемії та характеру порушень еритропоезу.

Підрахунок еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів здійснювали імпедансним методом, що забезпечує точність визначення клітинних параметрів.

Визначення концентрації гемоглобіну проводиться за допомогою спеціального реактиву, який не містить ціаніду, що підвищує безпечність і екологічність процедури.

Мінімальний об'єм зразка для дослідження становить 9 мкл цільної або капілярної крові, після чого проба автоматично розводиться до 20 мкл, відповідно до параметрів роботи системи.

2.3. Методика визначення сироваткового заліза

Визначення сироваткового заліза проводили колориметричним методом, що базується на відновленні зв'язаного з трансферинем Fe^{3+} до Fe^{2+} у кислому середовищі та подальшому утворенні забарвленого комплексу з хелатоутворювачем (ферозин). Інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації заліза в зразку та вимірюється фотометрично при довжині хвилі 560–580 нм [33].

Для проведення аналізу використовували: сироватку крові (без гемолізу), реактив для вивільнення та відновлення заліза, хромогенний реагент, стандартний розчин заліза та дистильовану воду. Дослідження проводили у трьох пробах: зразок, стандарт та бланк (контроль).

До реакційних пробірок вносили відповідні реагенти:

Пробірка В (бланк):

1. Хромогенний реактив: 1,0 мл
2. Реактив для вивільнення/відновлення: 2 мл (як вказано в інструкції)
3. Дистильована вода: 0,1 мл

Пробірка St (стандарт):

1. Хромогенний реактив: 1,0 мл
2. Реактив для вивільнення/відновлення: 2 мл
3. Стандартний розчин заліза: 0,1 мл

Пробірка S (зразок):

1. Хромогенний реактив: 1,0 мл
2. Реактив для вивільнення/відновлення: 2 мл
3. Сироватка: 0,1 мл

Зразки інкубували 10–20 хв при кімнатній температурі. Після інкубації вимірювали оптичну густину дослідного зразка та стандарту відносно бланку.

Концентрацію заліза розраховували за формулою:

$$Fe_s = \frac{A_s}{A_{St}} \times C_{St},$$

A_s — оптична густина зразка,

A_{St} — оптична густина стандарту,

C_{St} — концентрація стандартного розчину.

Для контролю якості застосовували стандартні контрольні сироватки. Аналіз проводили з урахуванням можливих інтерференцій: гемолізу, ліпемії та гіпербілірубінемії.

2.4. Методика визначення загальної залізовв'язуючої здатності сироватки крові (ЗЗЗС)

Загальну залізовв'язуючу здатність сироватки визначали колориметричним методом, який ґрунтується на здатності трансферину зв'язувати доданий надлишок іонів заліза. До сироватки крові вносили стандартний розчин Fe^{3+} у кількості, що перевищувала можливості зв'язування трансферину. Після інкубації невикористане (незв'язане) залізо

відділяли шляхом осадження білків та визначали його концентрацію за допомогою хромогенного реагенту (ферозин) при довжині хвилі 560–580 нм.

Концентрацію ЗЗС розраховували як різницю між загальною кількістю внесеного заліза і концентрацією його незв'язаної фракції.

$$\text{ЗЗС} = \text{Fe}_{\text{додане}} - \text{Fe}_{\text{невикористане}}$$

На основі отриманих значень можна визначати також латентну залізовзв'язуючу здатність (ЛЗЗС) за формулою:

$$\text{ЛЗЗС} = \text{ЗЗС} - \text{Fe}_{\text{сироваткове}}$$

Це показує резерв трансферину, який ще здатний зв'язувати залізо.

Усі вимірювання проводили з контролем якості, за участю калібрувальних стандартів і контрольних сироваток.

2.5. Методика визначення феритину сироватки крові

Визначення феритину проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) за типом «сендвіч»-реакції. На поверхні лунок мікропланшета іммобілізовані специфічні моноклональні антитіла до феритину людини. Феритин із плазми пацієнта зв'язується з цими антитілами, після чого додається друге антитіло, кон'юговане з ферментом (пероксидаза хрому або лужна фосфатаза). У присутності субстрату фермент каталізує утворення забарвленого продукту, інтенсивність якого прямо пропорційна концентрації феритину в зразку [35].

Реактиви та матеріали:

1. Мікропланшет з адсорбованими антитілами до феритину.
2. Стандарти феритину з відомими концентраціями.
3. Кон'югат антитіло–фермент (HRP-conjugate).
4. Буфер для розведення проб.
5. Промивний буфер (wash buffer).
6. Субстратний розчин (ТМВ або рNPP).
7. Стоп-реагент (1 М H_2SO_4 для ТМВ).
8. Контрольні зразки (нормальний і патологічний).

9. Мікропіпетки, дозатори.
10. Водяна баня або інкубатор
11. Мікропланшетний фотометр (450 нм).

Порядок проведення аналізу

У лунки мікропланшета вносять: 50–100 мкл стандартних розчинів феритину, 50–100 мкл контрольних зразків, 50–100 мкл сироватки крові пацієнтів.

Мікропланшет інкубують 30–60 хв при 37 °С, що забезпечує зв'язування феритину з антитілами, адсорбованими на поверхні лунок. Після інкубації вміст лунок видаляють і промивають 3–5 разів промивним буфером для видалення незв'язаних білків.

У кожен лунку додають кон'югат антитіло–фермент, інкубують ще 30 хв при 37 °С. Кон'югат зв'язується з феритином, який залишився у комплексі з твердою фазою.

Після інкубації знову проводять багаторазове промивання. Після інкубації вміст лунок видаляють і промивають 3–5 разів промивним буфером для видалення незв'язаних білків.

До кожної лунки додають ТМВ-субстрат, який під дією пероксидази хрому перетворюється у синє забарвлення. Інкубація триває 10–20 хв у темряві при кімнатній температурі. Реакцію зупиняють додаванням кислого стоп-реагенту, після чого забарвлення переходить у жовтий колір.

Оптичну густину вимірюють на фотометрі при 450 нм (з референсною 620–630 нм). Будують калібрувальну криву за оптичними густинами стандартів із відомими концентраціями. Концентрацію феритину в зразках визначають шляхом інтерполяції значень OD на калібрувальній кривій.

Результати подають у нг/мл або мкг/л.

Використовують контрольні зразки (normal / low / high). Перевіряють повторюваність вимірювань між дублікатами. Здійснюють промивання лунок строго за протоколом для уникнення хибно понижених результатів. Не

допускають присутності бульбашок у лунках перед вимірюванням оптичної густини.

2.6. Статистичні методи аналізу

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням комп'ютерних методів, застосовуючи стандартні функції пакета описової статистики *Microsoft Excel 2021*. Результати подано у вигляді середніх арифметичних величин, а розсіювання даних у вибірці характеризували стандартним відхиленням. Для наочного подання цифрових показників будували гістограми розподілу. Ступінь варіабельності оцінювали за значенням коефіцієнта варіації.

Під час перевірки статистичних гіпотез використовували параметричні методи аналізу, зокрема t-критерій Стьюдента для порівняння незалежних вибірок. Рівень статистичної значущості приймали на рівні $p \leq 0,05$

РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Важливим завданням даної роботи є аналіз особливостей клініко-біохімічних показників, що характеризують стан еритропоезу та обміну заліза у вагітних із залізодефіцитною анемією. Оскільки саме гемоглобін і пов'язані з ним еритроцитарні індекси (МСН та МСНС) є головними первинними маркерами, які відображають забезпеченість організму залізом та ефективність синтезу гему, аналіз цих параметрів у динаміці гестаційного періоду має ключове значення.

Тому в першій частині роботи розглянуто зміни рівня гемоглобіну, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (МСН) та середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (МСНС) у вагітних жінок у різні триместри. Такий підхід дає можливість визначити, на яких етапах вагітності порушення забезпеченості залізом проявляються найбільш виражено, а також оцінити характер і глибину патологічних змін у системі еритропоезу.

Саме ці параметри найбільш чутливо відображають зміни, пов'язані з порушенням синтезу гему, зниженням доступності заліза та розвитком гіпохромії еритроцитів. Порівняння цих показників між групами вагітних з анемією та умовно здоровими жінками дозволяє не лише встановити ступінь гіпохромії та мікроцитарності, а й оцінити, наскільки зміни еритроцитарних індексів відповідають патогенезу залізодефіциту. Одержані результати є основою для подальшого аналізу біохімічних маркерів метаболізму заліза та дозволяють комплексно оцінити формування залізодефіцитної анемії в різні терміни вагітності.

Отримані результати розглядаються в контексті сучасних літературних даних, що дозволяє встановити їх клінічну значущість і сформулювати цілісне уявлення про патогенетичні механізми розвитку залізодефіцитної анемії у вагітних.

За даними гематологічного аналізу крові нами встановлено чітку різницю у рівнях гемоглобіну між здоровими вагітними та жінками з ознаками залізодефіцитної анемії в усі триместри гестації. Отримані результати

демонструють характерну тенденцію до поступового зниження показника гемоглобіну в міру прогресування вагітності, однак ступінь цих змін істотно відрізняється між дослідними групами (рис. 1).

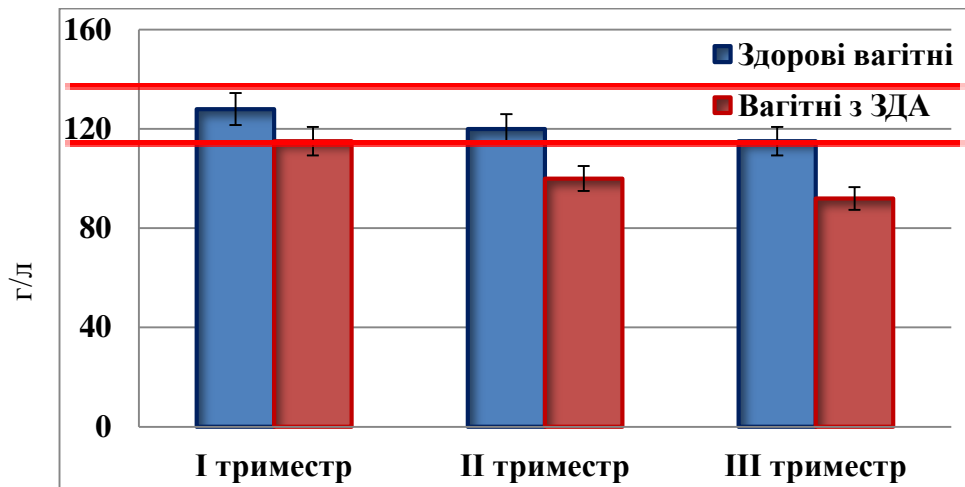


Рис. 1. Вміст гемоглобіну в крові вагітних за умов розвитку залізодефіцитної анемії

У I триместрі у здорових вагітних середній рівень гемоглобіну становив близько 128 г/л (норма 115-130 г/л), що відповідає нормальним фізіологічним показникам для початкових термінів гестації. Водночас у групі жінок, в яких в подальшому простежувався розвиток ЗДА на цьому етапі рівень гемоглобіну також знаходився в межах норми, але на нижній межі референтних величин (115 г/л).

У II триместрі, коли відбувається природне збільшення об'єму плазми та посилення «фізіологічної гемодилуції», рівень гемоглобіну у здорових жінок знижувався до середніх значень близько 120 г/л, що відповідає нормальним адаптаційним процесам. У жінок із ЗДА аналогічна динаміка відбувалася набагато різкіше: середній рівень гемоглобіну становив близько 100 г/л. Такий показник свідчить про недостатнє надходження заліза для забезпечення інтенсивного еритропоезу в умовах підвищеної потреби вагітної та плода.

У III триместрі зниження гемоглобіну в групі здорових вагітних продовжувалося, досягаючи в середньому 115 г/л, що також не виходить за межі фізіологічної норми. Натомість у групі вагітних із залізодефіцитною

анемією рівень гемоглобіну зменшувався до приблизно 92 г/л, що є клінічно значущим показником та свідчить про недостатню компенсацію дефіциту заліза в організмі.

Встановлене у ході дослідження зниження рівня гемоглобіну у вагітних із залізодефіцитною анемією порівняно зі здоровими жінками має чітке біохімічне підґрунтя, пов'язане з особливостями обміну заліза, синтезу гему та функціонування еритропоетичної системи у період вагітності.

У нормі під час гестації спостерігається поступове збільшення об'єму плазми крові (до 40–50 %), що зумовлює фізіологічне «розведення» гемоглобіну. Проте в здорових вагітних цей процес не супроводжується критичним порушенням синтезу гему, оскільки за умови достатніх депо заліза (феритин) та належного надходження мікроелемента з їжею організм матері забезпечує адекватну інтенсивність еритропоезу [36].

У жінок із ЗДА зниження гемоглобіну починається значно раніше й має більшу вираженість, що пояснюється декількома ключовими біохімічними механізмами. По-перше, це може бути виснаження депо заліза ще до або на ранніх етапах вагітності. Феритин, основний білок депонування заліза, містить обмежені запаси мікроелемента. За умов частих вагітностей, недостатнього харчування, порушень всмоктування або прихованого дефіциту заліза до вагітності ці резерви швидко вичерпуються. У такій ситуації навіть фізіологічне підвищення потреби у залізі під час II–III триместрів не може бути компенсоване, що веде до дефіциту субстрату для синтезу гему [37].

По-друге, можливе порушення синтезу гему внаслідок дефіциту заліза. Гемоглобінова молекула складається з глобінової частини та чотирьох гемових груп, синтез яких є залізо залежним процесом. Недостатнє надходження Fe^{2+} у клітини еритромієлоїдного ряду: гальмує роботу ферментів гемового шляху (дельта-амінолевулінатсинтази, ферохелатази), знижує інкорпорацію заліза в протопорфірин IX, спричиняє утворення незрілих, менш функціональних еритроцитів. Це зумовлює зменшення

кількості гемоглобіну в кожному еритроциті та загального рівня гемоглобіну в крові – явище, характерне для гіпохромних анемій [38].

По-третє, зростання потреби у залізі з боку плода та плаценти. У III триместрі плід активно накопичує залізо для післянатальних потреб (до 80 % усіх запасів). У здорових вагітних плацента ефективно транспортує залізо навіть за низьких концентрацій у матері. У вагітних із ЗДА ця система виснажується, що призводить до зниження рівня гемоглобіну в матері, збільшення частки незрілих еритроцитів, поглиблення гіпохромії.

Таким чином, дефіцит заліза може спричиняти синтез малих за розміром еритроцитів із низьким вмістом гемоглобіну. Тому при аналізі гематологічних показників нами виявлено, що у вагітних із ЗДА під час II (24-26 тижнів) та III (36-38 тижнів) триместрів гестаційного періоду спостерігається зниження середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах (МСН) (рис. 2, а) та середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах (МСНС) (рис. 2, б), що підтверджує виявлені зміни.

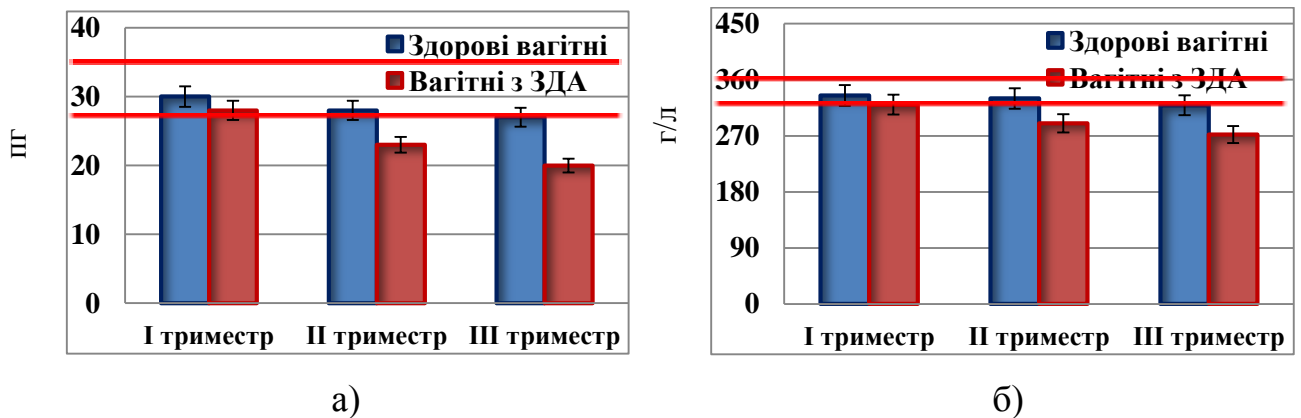


Рис. 2. Середній вміст гемоглобіну (МНС) (а) та середня концентрація гемоглобіну (МСНС) (б) в еритроцитах крові вагітних за умов розвитку залізодефіцитної анемії

За результатами аналізу встановлено, що показники МСН та МСНС упродовж вагітності змінюються по-різному у здорових жінок із нормальним перебігом вагітності та у пацієнок із залізодефіцитною анемією. У здорових вагітних значення МСН і МСНС залишалися в межах норми у всіх триместрах

із незначним фізіологічним зниженням в межах норми у II та III триместрі, що пов'язано з гемодилуцією.

У групі ЗДА у II та III триместрах спостерігали нижчі значення МСН та МСНС порівняно з контролем, що свідчить про формування гіпохромії еритроцитів, відображаючи прогресуючий дефіцит заліза та недостатній синтез гемму. Таким чином, динаміка МСН та МСНС чітко корелює з поглибленням анемічного стану впродовж гестації. Це є типовим для ЗДА і пояснює, чому у кожному наступному триместрі група анемії демонструє все нижчі середні показники Hb.

Якщо в III триместрі у здорових вагітних МСН та МСНС залишалися стабільними та відповідали нормативним значенням (29 пг та 330 г/л), то у жінок із ЗДА відбувалося подальше зниження цих показників — до 20 пг та 272 г/л відповідно, що є типово для мікроцитарно-гіпохромної анемії та відображає максимальне напруження еритропоезу в умовах дефіциту заліза.

Зниження значень МСН та МСНС при залізодефіцитній анемії зазвичай зумовлене дефіцитом заліза – основного субстрату для синтезу гемму. Коли в організмі вагітної недостатньо доступного заліза, порушуються ключові ферментативні реакції гемового шляху. Унаслідок цього еритробласти утворюють еритроцити з меншою кількістю гемоглобіну (низький МСН) та нижчою його концентрацією всередині клітини (низький МСНС).

Паралельно дефіцит заліза спричиняє утворення дрібніших еритроцитів (мікроцитів), що ще більше знижує середню концентрацію гемоглобіну. У вагітних ці зміни посилюються через підвищену фетоплацентарну потребу в залізі, особливо у II–III триместрах [39].

Отже, у здорових вагітних рівні гемоглобіну, середнього вмісту та концентрації гемоглобіну в еритроцитах поступово знижуються протягом вагітності, але залишаються в межах норми. Натомість у жінок із залізодефіцитною анемією у II та особливо у III триместрі спостерігається істотне зниження цих показників нижче референтних значень, що відображає

розвиток мікроцитарно-гіпохромної анемії внаслідок нестачі заліза для синтезу гемоглобіну.

За результатами біохімічного аналізу крові встановлено різноспрямовані зміни рівня сироваткового заліза у здорових вагітних та у жінок із залізодефіцитною анемією протягом гестаційного періоду (рис. 3).

У здорових вагітних концентрація заліза поступово знижувалася від I до III триместра (від 15 до 12 мкмоль/л), що відповідає фізіологічним механізмам гестаційної гемодилуції та активному транспорту заліза до плаценти й плода. Незважаючи на зниження, показники залишалися в межах нижньої референтної норми, що складає 12–16 мкмоль/л (рис. 3).

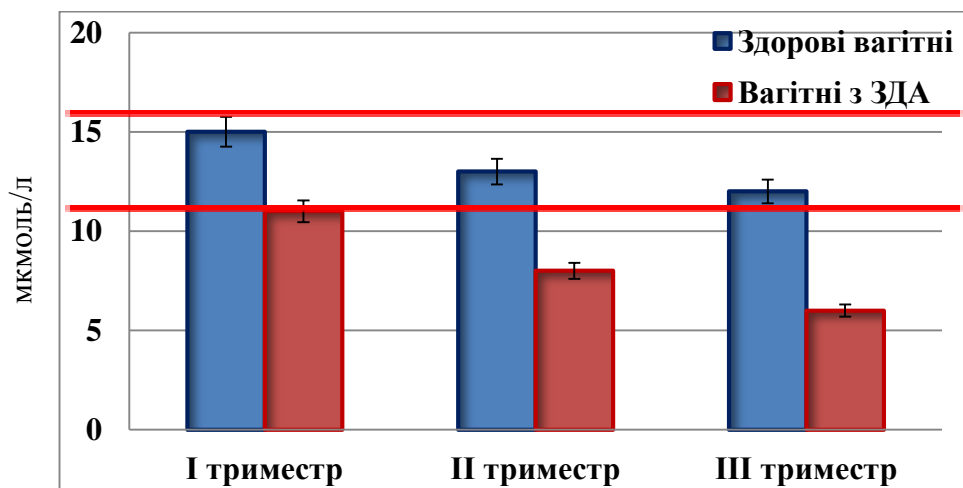


Рис. 3. Вміст заліза в сироватці крові вагітних за умов розвитку залізодефіцитної анемії

На відміну від цього, у вагітних із залізодефіцитною анемією рівень сироваткового заліза був нижчим уже в I триместрі (11 мкмоль/л), що вказує на та початкові прояви виснаження депо заліза. У II триместрі його концентрація подальше зменшувалася (8 мкмоль/л), а найнижчі значення реєструвалися у III триместрі (7 мкмоль/л), що свідчить про значне виснаження доступного заліза та прогресування дефіциту на фоні підвищених фетоплацентарних потреб (рис. 3).

Таким чином, отримані результати демонструють закономірне зниження сироваткового заліза у здорових вагітних як частину фізіологічної адаптації,

тоді як у групі ЗДА відзначається його різке та патологічне зменшення в II–III триместрах, що є маркером порушеного обміну заліза та недостатнього забезпечення еритропоезу.

Зниження рівня сироваткового заліза у вагітних має чіткі біохімічні механізми. У здорових жінок воно є наслідком гестаційної гемодилуції, зростання потреби у залізі для плаценти та плода та зниження рівня гепсидину, що сприяє активному використанню заліза тканинами. При цьому депо заліза та транспортні механізми забезпечують достатню кількість мікроелемента для синтезу гему, тому концентрація заліза залишається в межах норми [40].

У вагітних із залізодефіцитною анемією зниження сироваткового заліза може бути результатом виснаження запасів феритину, недостатнього всмоктування або порушеної мобілізації заліза із депо. Дефіцит доступного Fe^{2+} обмежує синтез гему та еритропоез, а підвищена фетоплацентарна потреба у II–III триместрах ще більше поглиблює нестачу. Це й обумовлює значно нижчі значення сироваткового заліза при ЗДА [17].

Водночас нами відмічено, що в здорових вагітних впродовж вагітності дещо збільшується загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові (ЗЗЗС). Показники залишаються в умовній нормі (≈ 50 – 62 мкмоль/л), підвищення є помірним, без тенденції до патології (рис. 4).

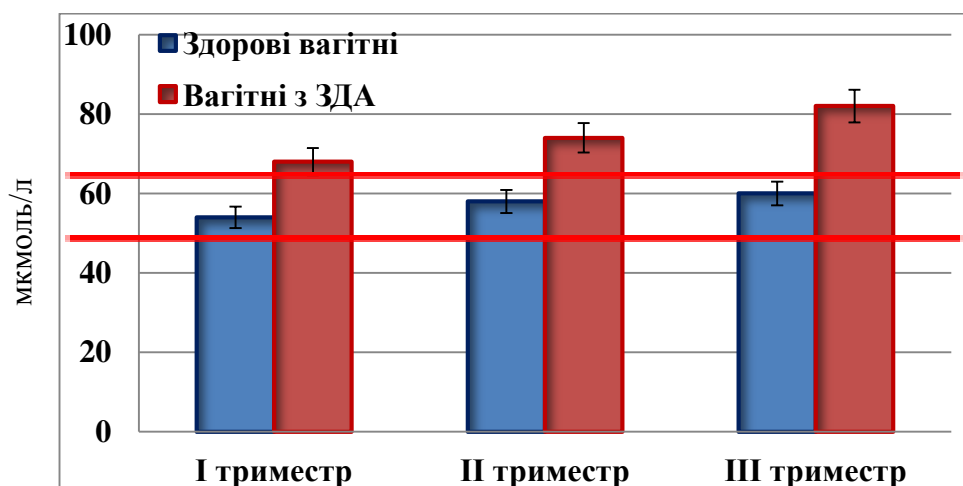


Рис. 4. Загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові вагітних за умов розвитку залізодефіцитної анемії

У вагітних із залізодефіцитною анемією ЗЗЗС значно підвищена вже в I триместрі (68 мкмоль/л), оскільки печінка виробляє більше трансферину у відповідь на дефіцит заліза. У II та III триместрах показник зростає ще більше (74–82 мкмоль/л) (рис. 4). Це класична компенсаторна реакція організму при залізодефіциті.

Загальна залізовв'язуюча здатність сироватки – це інтегральний показник, що відображає сумарну кількість заліза, яку може зв'язати сироватка крові. Основним білком, відповідальним за цю здатність, є трансферин – специфічний транспортний білок, який переносить іони Fe^{3+} до клітин-мішеней. Тому величина ЗЗЗС прямо залежить від концентрації трансферину в крові та непрямо – від насиченості його залізом [41].

У нормальних умовах частина трансферину зайнята залізом, а частина залишається вільною, забезпечуючи резервну здатність організму до зв'язування та транспорту мікроелемента. При залізодефіцитній анемії у крові знижується рівень сироваткового заліза, що активує компенсаторну реакцію печінки у вигляді посиленого синтезу трансферину. Це необхідно для того, щоб максимально збільшити здатність плазми уловлювати навіть незначні кількості заліза, які надходять із кишечника або мобілізуються з депо.

Унаслідок цього концентрація трансферину зростає, відповідно збільшується загальна залізовв'язуюча здатність сироватки, відсоток насичення трансферину залізом різко падає [12].

Тому ми припускаємо, що в здорових вагітних помірне підвищення ЗЗЗС пов'язане з фізіологічними потребами плода та адаптаційними змінами білкового синтезу в печінці, а у вагітних із залізодефіцитною анемією печінка різко збільшує синтез трансферину, намагаючись підвищити здатність крові зв'язувати навіть незначні кількості доступного заліза. Саме тому ЗЗЗС у цих жінок перевищує норму і продовжує зростати у II–III триместрах, коли дефіцит заліза поглиблюється. Високі значення ЗЗЗС є маркером вираженого дефіциту заліза: чим менше заліза в крові, тим більше синтезується трансферину, і тим вищою стає ЗЗЗС. Таким чином, підвищення

залізовв'язуючої здатності сироватки при ЗДА є чіткою біохімічною ознакою гіпосидеремії та компенсаторної спроби організму відновити адекватний транспорт заліза.

Отже, у здорових вагітних вміст заліза в сироватці крові дещо знижується, а залізовв'язуюча здатність сироватки помірно зростає в межах норми. У вагітних із ЗДА рівень сироваткового заліза в II-III триместрах гестаційного періоду досягає мінімальних значень, що супроводжується значним підвищенням ЗЗС як проявом компенсаторного збільшення концентрації трансферину на тлі вираженого дефіциту заліза.

За результатами досліджень, проаналізованими нами в ході обговорення маркерів розвитку ЗДА, показано, що рівень феритину поступово знижується упродовж гестаційного періоду як у здорових вагітних, так і у жінок із залізодефіцитною анемією, проте характер цих змін суттєво різниться між дослідними групами (рис. 5).

У здорових вагітних вміст феритину зменшувався від I до III триместра (у середньому від 40 до 10 нг/мл), що відповідає фізіологічному використанню запасів заліза для забезпечення потреб плаценти та плода. Попри зниження, показники залишалися в межах норми (10-50 нг/мл для вагітних).

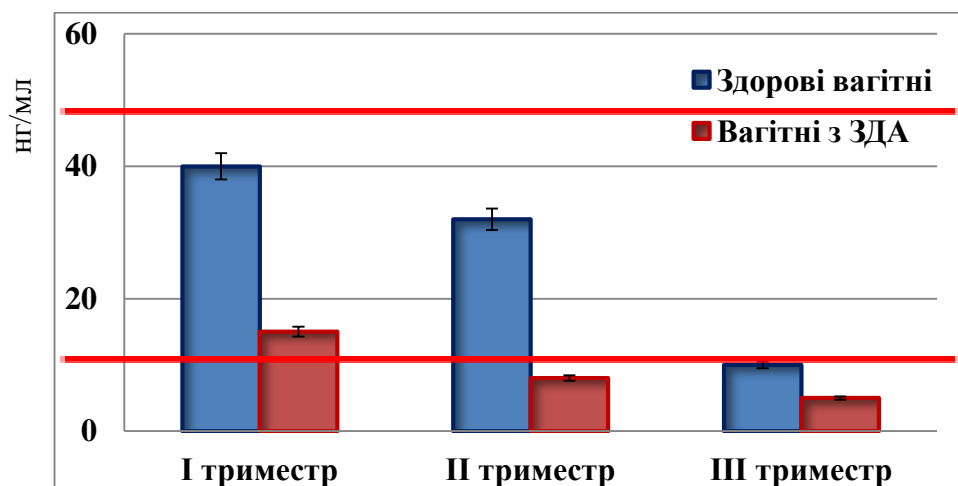


Рис. 5. Вміст феритину в сироватці крові вагітних за умов розвитку залізодефіцитної анемії

У вагітних із ЗДА рівень феритину був значно нижчим уже на початку вагітності (15 нг/мл), а в II–III триместрах зменшувався до критично низьких значень (5–8 нг/мл). Це свідчить про виснаження депо заліза та неможливість організму забезпечити нормальний синтез гему в умовах підвищених гестаційних потреб.

Феритин є основним білком депонування заліза в організмі, тому його рівень безпосередньо відображає стан запасів заліза. У здорових вагітних концентрація феритину поступово зменшується протягом гестаційного періоду через активне використання заліза для росту плаценти, плода та підтримання підвищеного еритропоезу. Незважаючи на це, показники феритину зазвичай залишаються в межах нижніх референтних значень, що свідчить про збереження мінімальних запасів мікроелемента [42].

У вагітних із залізодефіцитною анемією рівень феритину значно нижчий уже в I триместрі, що свідчить про виснаження депо заліза. У II та III триместрах концентрація феритину знижується ще більше, оскільки залізо активно витрачається на еритропоез та фетальний розвиток, а можливості його надходження чи мобілізації є недостатніми, що й обумовлює розвиток гіпохромної анемії. Низькі значення феритину є раннім і найчутливішим маркером залізодефіциту у вагітних, оскільки зменшуються набагато раніше, ніж рівень гемоглобіну [43].

Отже, у здорових вагітних рівень феритину знижується поступово, зберігаючись на нижній межі норми, тоді як у жінок із залізодефіцитною анемією він знижується вже в I триместрі та досягає мінімальних значень у II–III триместрах, що свідчить про значне виснаження депо заліза та неможливість забезпечення адекватного еритропоезу.

Таким чином у здорових вагітних зміни біохімічних показників залізного обміну – помірне зниження сироваткового заліза та феритину при одночасному незначному підвищенні ЗЗС – відображають фізіологічну адаптацію до зростаючих гестаційних потреб. Натомість у жінок із залізодефіцитною анемією ці зміни набувають патологічного характеру:

реєструється різке зниження сироваткового заліза та феритину при одночасному значному підвищенні ЗЗС та зниженні насичення трансферину залізом. Така сукупність показників свідчить про виражений дефіцит доступного заліза, виснаження депо та порушення транспорту мікроелемента, що зумовлює розвиток гіпохромної мікроцитарної анемії упродовж II–III триместрів вагітності.

ВИСНОВКИ

1. У здорових вагітних рівні гемоглобіну, середнього вмісту та концентрації гемоглобіну в еритроцитах поступово знижуються протягом вагітності, але залишаються в межах норми. Натомість у жінок із залізодефіцитною анемією у II та особливо у III триместрі спостерігається істотне зниження цих показників нижче референтних значень, що відображає розвиток мікроцитарно-гіпохромної анемії.

2. У вагітних із ЗДА рівень сироваткового заліза в II-III триместрах гестаційного періоду досягає мінімальних значень, що супроводжується значним підвищенням залізоzv'язуючої здатності сироватки як прояв компенсаторного збільшення концентрації трансферину на тлі вираженого дефіциту заліза.

3. У здорових вагітних рівень феритину знижується поступово, зберігаючись на нижній межі норми, тоді як у жінок із залізодефіцитною анемією він знижується вже в I триместрі та досягає мінімальних значень у II–III триместрах, що свідчить про значне виснаження депо заліза та неможливість забезпечення адекватного еритропоезу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Пилипець І.В., Маркевич В.В., Бабар Т.В. Ефективність лікування залізодефіцитної анемії у вагітних жінок залежно від терміну гестації. 2024. URL: <https://files.core.ac.uk/download/14033699.pdf>
2. Cappellini M.D., Santini V., Braxs C., Shander A. Iron metabolism and iron deficiency anemia in women. *Fertility and Sterility*. 2022. V. 118 (4). P. 607-614. URL: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.014>
3. Breymann C., Honegger C., Hösli I., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017. Vol. 296 (6) P. 1229–1234. URL: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4526-2>
4. Жук С.І., Пехньо Т.В., Бикова О.Г. Залізодефіцитна анемія у вагітних. *Здоров'я жінки*. 2024. № 8(94). С. 40-42. URL: https://www.uf.ua/wp-content/uploads/2020/05/Anemiya-vaginyh_Sufer.pdf
5. Poladych I.V., Kostenko O.Yu. The feature of the relationship between vitamin D and anemia in pregnant women. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2024. 6(175). P. 50-56. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).5056
6. Коноводова Е.Н., Мурашко Л.Є., Сопоева Ж.А. Корекція залізодефіцитних станів у вагітних з гестозом. *Проблеми репродукції*. 2012. № 6(30). С. 34–38.
7. Khoigani M.G., Goli S., Hasanzadeh A. The relationship of hemoglobin and hematocrit in the first and second half of pregnancy with pregnancy outcome. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2012. V. 17(2 Suppl 1). P. 165–170.
8. Устінов О.В. Залізодефіцитна анемія: протокол спеціалізованої медичної допомоги. 2016. URL: <https://umj.com.ua/en/publication-93084-zalizodeficitna-anemiya-protokol-specializovanoi-medichnoi-dopomogi>
9. Shao J., Lou J., Rao R., Georgieff M.K., Kaciroti N., Felt B.T. Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in late Pregnancy1-3. *J Nutr*. 2012. V. 142. P. 2004-2009.

10. Bailey L.B, Stover PJ, McNulty H, Fenech MF, Gregory JF, Mills JL et al. Biomarkers of nutrition for development-folate review. *J Nutr.* 2015. V. 145. P. 1636–1680.
11. Романенко Т.Г., Морозова О.В., Суліменко О.М. Профілактика та лікування залізодефіцитної анемії при багатоплідній вагітності. *Здоров'я жінки.* 2020. №4 (150). URL: <https://worldmedicine.ua/2020/04/01/profilaktyka-ta-likuvannya-zalizodeficytnoyi-anemiyi/>
12. Бліндар В.М., Зубріхіна Г.М., Матвєєва І.І. Основні метаболіти феррокінетики у диференціальній діагностиці анемічного синдрому. *Клінічна лабораторна діагностика.* 2016. Т. 61 (4). С. 219–223.
13. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019. Vol. 133, N 1. P. 30–39. URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944>
14. Різаєва Л.К. Епідеміологія поширеності залізодефіцитної анемії. *International scientific review.* 2017. Vol. 2 (33). P. 108–109.
15. Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Galy B. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell.* 2010. V. 142. С. 24-38.
16. Cappellini M., Santini V., Braxs C., Shander A. Iron metabolism and iron deficiency anemia in women. *Fertility and Sterility.* 2022. V. 118, Iss.4. P. 607-614.
17. Абсорбція заліза: фактори, що перешкоджають та сприяють його засвоєнню. Скорочений переклад з англійської Александрук Н. за матеріалами Е. Piskin et al. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega.* 2022 June 21; 7 (24): 20441-20456. URL: https://health-ua.com/terapiya-i-semeynaya-meditsina/mizdisciplinarni-problemi/70302-absorbtcya-zalza-faktori-sho-pereshkodzhayut--ta-spriyayut-jogo-zasvonnyu?utm_source=chatgpt.com
18. Видиборець С., Борисенко Д. Гепсидин, трансферин, феритин: фізіологічна роль як центральних регуляторів обміну заліза в організмі. *Science Review.* 2019. № 10(27). С. 8–16.

19. Гусарова А.М., Вдовенко Н.В., Росоха Г.В., Пшеничнова А.В., Осипенко Г.А. Феритин як маркер виявлення залізодефіцитних станів у кваліфікованих спортсменів. *Тенденції, проблеми та виклики сучасної фізіології рухової активності та фізкультурно-спортивної реабілітації: матеріали Міжнародної наук.-практичної конф.*. Київ, 2024. С. 24-25.
20. Hansen R. et al. Iron supplements in pregnant women with normal iron status: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1111/aogs.14607>
21. Bumrungpert A. et al. Efficacy and Safety of Ferrous Bisglycinate and Folinic Acid in the Control of Iron Deficiency in Pregnant Women: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, N 3. P. 452. URL: <https://doi.org/10.3390/nu14030452>
22. Burwick R., Govindappagari S. Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy with Intravenous versus Oral Iron: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Perinatology*. 2018. Vol. 36, N 4. P. 366–376. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668555>
23. Fisher A.L., Nemeth E. Iron metabolism in pregnancy and fetal development. *Blood*. 2022. V. 139(19). P. 1544-1558.
24. Кондратюк В., Кондратюк, К. Залізо та залізодефіцитні стани: сучасний погляд на проблему. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. № 3. С. 12–15.
25. Іванченко С. В., Аралова В. О. Питання й проблеми діагностики та лікування залізодефіцитної анемії вагітних. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2019. № 2. С. 101–104.
26. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011. V. 117(17). P. 4425–4433.
27. Запорожан В. М., Анчева І. А. Залізодефіцитна анемія у вагітних: проблеми стандартизації якості медичної допомоги. *Ліки України* 2014. № 3 (20). P. 14–17.

28. Kasim H. F., Rashied R. M., Rahman S. A. Hematological parameters of healthy pregnant women in three trimesters compared with parameters of non-pregnant women. *Reproductive health of woman*. 2024. V. 3 (74). С. 1-5.
29. Addison G.M., Beamish M.R., Hales C.N. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol*. 2012. V. 25. P. 326-329.
30. Залізодефіцитна анемія: діагностичний алгоритм. URL: <https://clincasequest.academy/iron-deficiency-anemia/>
31. Moreira A.C., Mesquita G., Gomes M.S. Ferritin: An Inflammatory Player Keeping Iron at the Core of Pathogen-Host Interactions. *Microorganisms*. 2020. V. 8(4). P. 589-598.
32. Кисельов С.М., Назаренко О.В. Диференційна діагностика анемії: навчальний посібник. 2020. Запоріжжя: ЗДМУ. 88 с.
33. Інструкція з використання набору реагентів для визначення кількості заліза в сироватці або плазмі крові. URL: <https://granum.ua/wp-content/uploads/2021/03/10-Zalizo.pdf>
34. Інструкція з використання набору реагентів для визначення кількості заліза та загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки та плазми крові. URL: <https://granum.ua/wp-content/uploads/2019/08/Zalizo-ZZZZ.pdf>
35. Інструкція з використання набору реагентів для визначення кількості феритину в сироватці крові ФЕРИТИН-турбі СпЛ. URL: <https://granum.ua/wp-content/uploads/2019/08/Ferytyn-turbi.pdf>
36. Бенюк В. О., Ковалюк Т. В., Бенюк С. В. Особливості перебігу залізодефіцитної анемії у вагітних залежно від менеджменту. *Health of woman*. 2015. V. 5(101). P. 49–52; doi 10.15574/HW.2015.101.49.
37. Касим Х. Ф., Рашид Р. М., Рахман, С. А. Гематологічні показники здорових вагітних протягом трьох триместрів гестації порівняно з невагітними жінками. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2024. № 3. С. 83–87.

38. Pecher A.-C. et al. Anemia and iron deficiency in pregnant women with rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2023. P. 105650. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2023.105650>
39. Means R.T. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. *Nutrients*. 2020. V. 12(2):447. doi: 10.3390/nu12020447.
40. Joshi V., Awasthi R. Iron Homeostasis and Metabolism During Pregnancy: Exploring Innovative Drug Delivery Approaches for Treating Iron Deficiency Anemia in Pregnant Women. *Archiv der Pharmazie*. 2025. Vol. 358, N. 5. URL: <https://doi.org/10.1002/ardp.202400983>
41. Біловол О.М., Князькова І.І. До питання щодо залізодефіцитної анемії. *Міждисциплінарні проблеми*. 2022. URL: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2022/ZU_10_2022/ZU_10_2022_st22-23.pdf
42. Biesalski H.K., Erhardt J.G. Diagnosis of nutritional anemia—laboratory assessment of iron status. *Nutritional anemia. Basel, Switzerland: Sight and Life Press*, 2007. P. 45-57.
43. Yanatori I., Nishina S., Kishi F., Hino K. Newly uncovered biochemical and functional aspects of ferritin / I. Yanatori et al. *The FASEB Journal*. 2023. Vol. 37, N. 8. URL: <https://doi.org/10.1096/fj.202300918r>

ДОДАТКИ

Охорона праці та безпека у надзвичайних ситуаціях

Вимоги до обладнання

- 1.1. Лабораторія повинна мати обладнання та засоби вимірювальної техніки (ЗВТ), що необхідні для проведення досліджень. На кожну одиницю обладнання, що використовується, має бути паспорт підприємства виробника: розроблена, затверджена керівником установи та вивішена на робочому місці інструкція з експлуатації, з урахування вимог біохімічної безпеки.
- 1.2. Обладнання та ЗВТ повинні відповідати вимогам нормативних документів на методи досліджень, що проводить лабораторія і утримуватися в умовах, що забезпечують їх зберігання, захист від пошкоджень та передчасного зношування.
- 1.3. На обладнання, що потребує періодичного технічного обслуговування, повинні бути затверджені графіки технічного обслуговування, а для ЗВТ - графіки повірки.
- 1.4. Апаратуру, меблі та обладнання розміщують таким чином, щоб забезпечити найбільшу зручність у роботі, простоту використання, чищення, знезараження, контролю і найменші затрати часу на переходи.
- 1.5. Столи, на яких проводяться мікроскопічні дослідження при денному освітленні, повинні розміщуватись біля вікон.
- 1.6. Лабораторні меблі повинні бути з пластиковим покриттям або пофарбовані олійною (емалевою) фарбою світлих тонів. Лабораторні стільці повинні мати гігієнічне покриття, що добре миється. Внутрішні та зовнішні поверхні меблів повинні бути гладкими, без щілин та пазів, що утруднюють обробку знезаражуючими речовинами.
- 1.7. Робочі поверхні столів повинні бути із водонепроникного, кислото-лужностійкого, незгораючого матеріалу, який не псується від обробки вогнем та дезінфікуючими розчинами. Стандартна ширина робочої поверхні 76 см.
- 1.8. Обладнання лабораторії повинно бути таким, щоб попередити (обмежити) контакт між працюючим та інфекційним агентом, виготовлене з матеріалів

непроникних для рідин, стійких до корозії, міцним, не мати гострих країв, шорсткості, не закріплених деталей.

1.9. Газові пальники повинні утримуватися в чистоті та порядку, для чого їх періодично розбирають і чистять; мати справні крани і м'які з'єднуючі шланги, що не допускають проникнення газу до приміщення.

1.10. Центрифугу розміщують так, щоб працівник був в змозі бачити і правильно розміщувати на її дні стакани.

1.11. Термостати і термостатні кімнати дезінфікують не рідше одного разу на місяць. Обробку їх здійснюють тільки при вимкненні із мережі.

При експлуатації термостата персоналу лабораторії забороняється:

- ставити в термостат легкозаймисті речовини;
- самостійно знімати запобіжні ковпаки з регулюючого обладнання.

1.12. При зберіганні в холодильниках заразного матеріалу необхідно вживати заходи для попередження його забруднення. Розморожування рефрижератора, що передбачене правилами експлуатації, об'єднують з його дезінфекцією.

1.13. Всі контейнери, що зберігаються в холодильнику (рефрижераторі), повинні мати чіткі етикетки із зазначенням матеріалу, що зберігається.

1.14. Контроль температурного режиму в термостатах і холодильниках проводиться щоденно з відміткою у відповідних формах.

Вимоги до зберігання витратних матеріалів

2.1. Зберігання хімічних реактивів здійснюють згідно методичних вказівок та цих правил в спеціальних приміщеннях, що мають опалення, вентиляцію, штучне освітлення.

2.2. Температура повітря в приміщенні для зберігання реактивів повинна бути від 8 до 20°C, відносна вологість 60-70%.

2.3. В приміщенні для збереження хімічних речовин повинен бути ящик з сухим піском, вода і аварійні розчини для нейтралізації кислот та лугів.

2.4. Реактиви зберігаються на стелажах або в шафах. Доступ до них дозволяється тільки особам, які відповідають за їх облік і зберігання.

2.5. Реактиви розміщують за групами: неорганічні за катіонами, органічні за класами – вуглеводи, галогенопохідні, спирти, кетони, тощо. Кислоти та луги зберігають окремо. Над кожним класом реактивів повинен бути напис.

2.6. Хімічні реактиви, що постійно використовуються, дозволяється зберігати в спеціальних шафах в приміщенні лабораторії в мінімальному асортименті і кількості. Необхідно мати список таких реактивів.

2.7. Термочутливі реактиви зберігають у прохолодному, темному приміщенні, поодаль від приладів опалення, при температурі нижче критичної, при якій реактив розкладається.

2.9. Забороняється зберігати в лабораторії:

- будь-які речовини без етикеток;
- вибухо- та вогненебезпечні реактиви разом із сильно отруйними;
- спільно або в безпосередній близькості речовини, що можуть впливати одна на одну і викликати, внаслідок хімічної взаємодії, пожежу або вибух (наприклад, азотна кислота і будь-яка органічна речовина);
- запаси отруйних, сильнодіючих вибухонебезпечних речовин і розчинів на робочих столах.

2.10. Діагностичні ІБП (сироватки, діагностикуми, тощо), які з різних причин не підлягають використанню, прирівнюють до культур мікроорганізмів і знешкоджують шляхом автоклавування під тиском в 0,2 МПа (2 атм.) протягом 1 години.

Вимоги безпеки при виконанні робіт в лабораторіях

3.1. Кожен працівник лабораторії повинен мати закріплене за ним робоче місце.

3.2. В спецодязі забороняється знаходитись за межами лабораторних приміщень (адміністративні, побутові приміщення, тощо).

3.3. При роботі зі скляними приладами необхідно:

- захищати руки рушником при зборі скляних приладів або з'єднанні окремих частин їх за допомогою каучуку або гуми;

- при закриванні колби, пробірки або іншої тонкостінної посудини пробкою, тримати посудину за верхню частину шийки ближче до місця, куди повинна бути вставлена пробка, захищаючи руку рушником;

3.4. Нагріту посудину не можна закривати притертою пробкою поки вона не охолоне.

3.5. При закупорюванні пробками посудин із реактивами враховують їх властивості. Гумові пробки сильно набухають під дією деяких реактивів (спирт, бензол, ацетон, ефір), а під дією галогенів (бром, йод) втрачають еластичність. Такі реактиви краще закупорювати скляними притертими пробками. Луг не можна закупорювати притертою пробкою, тому що карбонати, що утворюються між пробкою і горлом, щільно заклинюють пробку.

3.6. При переливанні рідин (крім тих, що містять біологічний матеріал) користуються лійкою.

3.7. При змішуванні (розведенні) речовин, що супроводжуються виділенням тепла, користуються термостійким хімічним посудом.

3.8. При роботі з легкозаймистими речовинами (ефір, бензин, бензол, ацетон, спирт і ін.) дотримуються таких вимог:

- усі роботи проводяться у витяжній шафі при включеній вентиляції, вимкнутих газових пальниках і нагрівальних електроприладах відкритого типу;
- нагрівання легкозаймистих речовин проводять у витяжній шафі на піщаній або водяній бані з закритим електронагрівом.