

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ**

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Недоборенко Вадима Михайловича

УДК [616-056.5+616.155.194]-085

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**Клініко-імунологічні особливості системного запалення у жінок, хворих  
на ожиріння в поєднанні з залізодефіцитною анемією, та розробка методу їх  
комплексного лікування**

14.01.02 – внутрішні хвороби (222 – Медицина)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

\_\_\_\_\_ Недоборенко В.М.

Науковий керівник:

Іщейкін Костянтин Євгенович

доктор медичних наук, професор

Полтава – 2020

## АНОТАЦІЯ

*Недоборенко В.М.* Клініко-імунологічні особливості системного запалення у жінок, хворих на ожиріння в поєднанні з залізодефіцитною анемією, та розробка методу їх комплексного лікування.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби» (222 – Медицина). – Українська медична стоматологічна академія, Полтава, 2020.

Метою нашого дослідження було визначити особливості системного запалення в жінок, хворих на ожиріння в поєднанні з залізодефіцитною анемією шляхом дослідження зв'язку обміну заліза із прозапальними цитокінами для розробки методу їх комплексного лікування.

Упродовж березня 2016 – лютого 2017 років нами було проведено обстеження 70-и хворих жінок, середній вік яких склав  $40,3 \pm 7,59$  років, з них 30 жінок хворих на ЗДА в поєднанні з аліментарно-конституційним ожирінням. Оцінювали загальноклінічні показники, гемограму, параметри обміну заліза (рівень сироваткового заліза (СЗ), феритину та гепсидину, загальну залізовв'язуючу здатність сироватки крові (ЗЗЗС), насичення трансферину залізом (НТЗ)), рівні маркерів запалення (С-реактивного білку (СРБ) і інтерлейкіну-6 (ІЛ-6)) в сироватці крові й рівень експресії гену ІкВа в підшкірно-жировій клітковині до та після лікування.

Усі групи жінок отримували базисну терапію препаратом сульфату заліза протягом  $60 \pm 3$  дні лікування. Жінкам із залізодефіцитною анемією (ЗДА) та ожирінням додатково проводилося навчанням з корекція харчування з модифікацією способу життя. Одній із підгруп хворих жінок на ЗДА з ожирінням до базисної терапії додавали препарат кверцетину в добовій дозі 4,0 розділивши на 2 прийоми.

Ми врахували значний рівень розповсюженості ЗДА серед не вагітних жінок репродуктивного віку у світі й вищій у більшості країн індексу маси тіла (ІМТ) І ступеня ожиріння серед жінок у порівнянні з чоловіками. Тому відповідно

до першого завдання нами було взято жінки з ЗДА та ожиріння I ступеня. Усі жінки з ожирінням мали абдомінальний тип відкладення жирової тканини.

У нашому дослідженні на початку обстеження показники гемоглобіну (Hb), еритроцитарних індексів відповідали параметрам мікроцитарній, гіпохромній анемії у всіх групах жінок з ЗДА та мали порівняно незначні статистичні розбіжності щодо цих параметрів, як до так і на  $60 \pm 3$  дні лікування ( $p > 0,05$ ). Під час розподілу хворих за факторами ризику виникнення та ступенем тяжкості ЗДА виявлено відсутність вірогідної різниці між групами.

Наступний крок для реалізації мети нами проведено аналіз параметрів обміну заліза. Рівні СЗ, ЗЗЗС, НТЗ у групах жінок з анеміями мали на початок обстеження показники справжнього залізодефіцитного стану, з концентрацією феритину в сироватці крові  $\leq 12$  нг/мл.

За узагальненими результатами в жінок хворих на ЗДА та ожиріння, в порівнянні з жінками хворими на ЗДА з нормальною масою тіла, наявні статистично не значимі зміни показників обміну заліза, що виявляються у вищому рівні феритину ( $4,7 \pm 2,6$  нг/мл та  $3,5 \pm 2,9$  нг/мл відповідно) та нижчій концентрації заліза ( $5,6 \pm 2,3$  мкмоль/л та  $7,3 \pm 1,4$  мкмоль/л відповідно) у сироватці крові. Кореляційним аналізом виявлено залежність між ІМТ та феритином у групі ЗДА та ожирінням ( $R=0,36$ ,  $p=0,04$ ).

Рівень феритину в групі жінок, які приймали комплексне лікування, був статистично вищий  $33,3 \pm 12,2$  нг/мл у порівняно з групами жінок з ЗДА та ожирінням на базисному лікуванні і ЗДА та нормальною масою тіла ( $25,6 \pm 11,9$  нг/мл і  $14,5 \pm 13,3$  нг/мл відповідно), що можливо пояснити попередні дослідження про вплив ожиріння, як фактора хронічного мало інтенсивного імунного запалення та впливу кверцетину на протизапальну активність. Гепсидин, до і після лікування не мав достовірної розбіжності між групами ( $p > 0,05$ ) та залишався в межах референтних значень (0-25 нг/мл).

Для виконання другого завдання ми провели аналіз маркерів самого запалення. Результати дослідження показують, що в групі хворих жінок з ожирінням без ЗДА рівень СРБ  $21,3 \pm 12,0$  мг/мл та ІЛ-6  $2,1 \pm 1,4$  пг/мл статистично

вищі порівняно з групами жінок з ЗДА, як з ожирінням так і з нормальною масою тіла (СРБ  $5,9 \pm 2,0$  мг/мл і  $5,0 \pm 2,1$  мг/мл та ІЛ-6  $1,6 \pm 0,8$  пг/мл і  $0,9 \pm 0,7$  пг/мл відповідно), які не мали різниці між собою. Після лікування рівні СРБ та ІЛ-6 збільшилися у всіх групах з анемією, окрім групи жінок з ожирінням на комплексному лікуванні, в якій рівень ІЛ-6 достовірно знизився. Ми дійшли висновку, що дефіцит заліза з анемією призвів до змін у запальній імунологічній відповіді з підтвердженням факту імуотропної дії біофлавоноїду кверцетину.

Ми також врахували епігенетичні основи запалення й дослідили рівень експресії ІкВа в підшкірно жировій тканині, проводивши забір методом тонкоіголкової біопсії, який може свідчити про активацію NF-кВ. Нами ядерний фактор NF-кВ був визначений, як ключовий посередник запалення, і тому слугував важливою мішенню для розробки комплексного лікування.

Виявили, що рівень експресії ІкВа у хворих жінок на ЗДА, як з нормальною масою тіла так і з ожирінням ( $0,03 \pm 0,019$   $2^{-\Delta ct}$  та  $0,026 \pm 0,016$   $2^{-\Delta ct}$  відповідно), в порівнянні з групою жінок з ожирінням без ЗДА ( $0,035 \pm 0,03$   $2^{-\Delta ct}$ ) не мав значимої розбіжності. При цьому дані після лікування різняться: жінки, які приймали кверцетин та базисне лікування мали нижчий рівень експресії ІкВа в підшкірно жировій тканині на  $60 \pm 3$  дні ( $0,019 \pm 0,011$   $2^{-\Delta ct}$  та  $0,036 \pm 0,02$   $2^{-\Delta ct}$  відповідно) при порівнянні з жінками, які приймали лише базисне лікування.

При пошуку взаємозв'язку рівня експресії ІкВа з ІМТ, основними показниками обміну заліза, гемограмами й рівнем маркерів запалення нами не виявлено значимих кореляційних зв'язків.

Порівняння результатів факторіального аналізу між групами хворих жінок із ЗДА з нормальною масою тіла та ЗДА з ожирінням довело, подібність перших компонентів, у яких показники обміну заліза й рівня Нв максимально наближаються до одиниці. Друга та третя компоненти різняться за антропометричними показниками й рівнем експресії гену ІкВа з подальшим явним приєднанням у четвертій та п'ятій компонентах рівнем гепсидину та показником запалення СРБ у жінок з ожирінням I ступеня.

Основними досягненнями, на нашу думку, були демонстрація загальної запальної активації у досліджуваній популяції та зниження її при лікуванні з додаванням кверцетину, зокрема рівня медіатора ІЛ-6 та експресії гену ІкВ $\alpha$ .

Наші дані можливо поєднати з результатами праць світової спільноти в пошуку епігенетичних підходів до лікування захворювань, в основі яких лежить хронічне імунне запалення низької інтенсивності, та спрямувати його на центральні молекулярні основи розвитку запальної відповіді, а саме каскад реакцій, пов'язаних з NF- $\kappa$ B.

*Наукова новизна отриманих результатів.* Вперше продемонстровано, що у жінок хворих на ЗДА в поєднанні з ожирінням рівень системного запалення за показниками ІЛ-6 та СРБ ( $1,6 \pm 0,8$  пг/мл та  $5,9 \pm 2,0$  мг/мл відповідно) нижчий, ніж у жінок при ожирінні без ЗДА ( $2,1 \pm 1,4$  пг/мл та  $21,3 \pm 12,0$  мг/мл відповідно).

Також вперше виявлено, що рівень ІЛ-6 був достовірно вищий, а рівень СРБ не мав достовірної різниці ( $p > 0,05$ ), у жінок хворих на ЗДА в поєднанні з ожирінням при порівнянні з групою жінок з ЗДА та нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ).

Отримані нові дані, що базисна терапія ЗДА препаратами сульфату заліза підвищує рівень системного запалення, за рівнем показників ІЛ-6 та СРБ в усіх групах ( $p < 0,05$ ).

Вперше було проаналізовано можливий взаємозв'язок системного запалення, гепсидину та NF- $\kappa$ B. З'ясовано, що при різних рівнях показників сироватки крові у групах відсутня різниця рівня експресії гену ІкВ $\alpha$  в адипоцитах підшкірно-жировій клітковини у жінок з ЗДА, як з ожирінням, так і з нормальною масою, та жінками лише з ожирінням без ЗДА ( $0,026 \pm 0,016$   $2^{-\Delta\text{ct}}$ ;  $0,03 \pm 0,019$   $2^{-\Delta\text{ct}}$ ;  $0,035 \pm 0,03$   $2^{-\Delta\text{ct}}$  відповідно).

Вперше доведено терапевтичну ефективність кверцетину при додаванні до комплексного лікування в хворих жінок на ЗДА з ожирінням, що виявилось в зниженні рівня ІЛ-6 до  $0,9 \pm 0,8$  пг/мл і експресії гену ІкВ $\alpha$  до  $0,019 \pm 0,011$   $2^{-\Delta\text{ct}}$

та покращенні фізичного компонента здоров'я якості життя за шкалами рольового фізичного функціонування і життєздатності в опитувальнику SF-36.

Поглиблено наукові дані щодо змін показників обміну заліза при ЗДА та I ступені ожиріння в жінок, що виявилось у вищому рівні феритину ( $4,7 \pm 2,68$  нг/мл) та нижчій концентрації заліза ( $5,6 \pm 2,38$  мкмоль/л) у сироватці крові в порівнянні з жінками з ЗДА та нормальною масою тіла ( $3,5 \pm 2,93$  нг/мл та  $7,3 \pm 1,4$  мкмоль/л відповідно). Важливо, що при цьому рівень гепсидину знаходився у діапазоні референтних значень ( $p > 0,05$ ).

*Практичне значення отриманих результатів.* Отримані дані розширюють розуміння впливу ожиріння як фактора системного ХЗНІ у жінок, хворих на ЗДА.

На основі результатів цього дослідження запропонований метод їх комплексного лікування з використанням препарату сульфату заліза і додатковим призначенням препарату кверцетину для інгібування активності ядерного транскрипційного фактора  $\kappa\text{B}$ , та який має позитивний імуотропний вплив на рівень системного запалення.

Також цінним у практичному аспекті є впровадження розробленого лікувального методу для покращення якості життя з фізичного компоненту здоров'я жінок з ЗДА та ожирінням I ступеня.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, ожиріння, NF- $\kappa\text{B}$ , хронічне запалення низької інтенсивності, кверцетин.

### Список публікацій за темою дисертації:

1. Nedoborenko VM, Lavrenko AV, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Iron deficiency reduces systemic inflammation in obese women. Wiad Lek. 2018;71(2 cz.II):326-30. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*
2. Недоборенко ВМ, Кайдашев ІП, Лавренко АВ, Весніна ЛЕ, Мамонтова ТВ. Додавання до лікування кверцетину знижує рівень інтерлейкіну 6 у хворих жінок на залізодефіцитну анемію з ожирінням. The Medical and Ecological Problems. 2017;21(5-6):34-40. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*
3. Недоборенко ВМ. Комплексне лікування залізодефіцитної анемії у жінок з ожирінням. Світ медицини та біології. 2017;4(62):63-6. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*
4. Недоборенко ВМ. Додавання кверцетину до комплексного лікування знижує рівень експресії ІкВа в підшкірній жировій тканині при залізодефіцитній анемії в поєднанні з ожирінням. Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини» 2018;17 Вип 2 (62):80-4. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*
5. Недоборенко ВМ, Кайдашев ІП, Мамонтова ТВ. Введення сульфату заліза відновлює рівень системного запалення у жінок з залізодефіцитною анемією з ожирінням. Імунологія та алергологія: Наука і практика. 2017;(3-4):40-5. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*
6. Nedoborenko VM, Shlykova OA, Izmailova OV, Ishcheikin KE, Kaidashev IP. Subcutaneous adipose tissue in female patients with iron deficiency anemia and

obese women does not differ in the expression of IkB $\alpha$ . The Medical and Ecological Problems. 2018;22(3-4):14-7. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

7. Недоборенко ВМ, Кайдашев ІП. Вплив ожиріння на перебіг залізодефіцитної анемії у жінок та оцінка їх якості життя. Лікарська справа. 2019; 4(1152):22-8. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Недоборенко ВМ, Мамонтова ТВ, Кайдашев ІП. Введення сульфату заліза відновлює рівень системного запалення у жінок з залізодефіцитною анемією з ожирінням. III Національний конгрес з імунології, алергології та імунореабілітації присвячений 50-річчю створення алергологічної служби у Дніпропетровській області; 2018 квіт. 17-19 року; Дніпро, Україна. Імунологія та алергологія: Наука і практика; 2018 Додаток 2. с. 29. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка публікації до друку)*
2. Недоборенко ВМ, Мамонтова ТВ, Кайдашев ІП. Вплив введення сульфату заліза на відновлення рівня системного запалення у жінок з залізодефіцитною анемією з ожирінням. Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю від дня заснування Національної академії медичних наук України; 2018 берез. 23; Київ, Україна. Журнал НАМН України; 2018 Спеціальний випуск. с. 86. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка публікації до друку)*
3. Kaidashev I., Nedoborenko V., Mamontova T., Vesnina L., and Lawrence Dubuske. Iron Deficiency Reduces Systemic Inflammation in Obese Women. J ALLERGY CLIN IMMUNOL. 2018; 141 (2) AB124. *(Здобувачем проведено*



*відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка публікації до друку)*

## ANNOTATION

*Nedoborenko V.M.* Clinical and immunological features of systemic inflammation in women with obesity in association with iron deficiency anemia, and development of a method for their comprehensive treatment.

Thesis for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 14.01.02 «Internal Diseases» (222 – Medicine). – Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, 2020.

The aim of the research was to determine the features of systemic inflammation in women with obesity in association with iron deficiency anemia by studying the relationship between iron metabolism and pro-inflammatory cytokines to develop a method for their comprehensive treatment.

The thesis relies on examination of 70 women over the period of March 2016 – February 2017, average age:  $40.3 \pm 7.59$  years, out of which 30 women had IDA in combination with obesity. General clinical parameters, hemogram, parameters of iron metabolism (serum iron (SI), ferritin and hepcidin, total serum iron binding capacity (TSIBC), transferrin iron saturation (TIS), levels of inflammation markers (C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6)) in the serum and the level of I $\kappa$ B $\alpha$  gene expression in subcutaneous fat were evaluated before and after treatment.

All groups of women received baseline therapy with iron sulfate for  $60 \pm 3$  days of treatment. Women with IDA and obesity were additionally trained and underwent nutrition adjustment with lifestyle modification. One of the subgroups of obese women with IDA received quercetin additionally to the basic therapy in a daily dose of 4.0 divided into 2 doses.

We have taken into account the high global prevalence of IDA among non-pregnant women of childbearing age worldwide and a higher body mass index (BMI) and grade 1 obesity among women as compared to men in most countries. Therefore, in

accordance with the first task, the study enrolled women with IDA and grade 1 obesity. All obese women had the abdominal type of adipose tissue deposition.

At the beginning of the study, the parameters of hemoglobin and erythrocytic indices corresponded to the parameters of microcytic, hypochromic anemia and had statistically insignificant differences in these parameters in all groups of women with IDA both before and on the 60th±3 days of treatment ( $p > 0.05$ ). In the distribution of patients by risk factors and severity of IDA, no significant difference between the groups was revealed.

As the next step to achieve the aim of the research, the parameters of iron metabolism were analyzed. Levels of SI, TSIBC, TIS in groups of women with anemias had indicators of true iron deficiency condition at the beginning of examination, with concentration of ferritin in the blood serum  $\leq 12$  ng / ml.

According to the generalized results, women with IDA and obesity as compared to women with IDA and normal body weight have statistically insignificant changes in iron metabolism, which are found in higher levels of ferritin ( $4.7 \pm 2.6$  ng / ml and  $3.5 \pm 2.9$  ng / ml, respectively) and lower iron concentrations ( $5.6 \pm 2.3$   $\mu\text{mol} / \text{l}$  and  $7.3 \pm 1.4$   $\mu\text{mol} / \text{l}$ , respectively) in the serum. Correlation analysis revealed a relationship between BMI and ferritin in the group of IDA and obesity ( $R = 0.36$ ,  $p = 0.04$ ).

Ferritin levels in the group of women receiving comprehensive treatment were statistically higher –  $33.3 \pm 12.2$  ng / ml as compared to the groups of women with IDA and obesity on baseline treatment, and IDA and normal body weight ( $25.6 \pm 11.9$  ng / ml and  $14.5 \pm 13.3$  ng / ml, respectively), which may be explained by previous studies on the effects of obesity as a factor in chronic low-intensity immune inflammation and the effect of quercetin on anti-inflammatory activity. Hcpidin, both before and after treatment, had no significant difference between the groups ( $p > 0.05$ ) and remained within the reference values (0-25 ng / ml).

To achieve the second task, the markers of inflammation itself were analyzed. The results of the study show that in the group of obese women without IDA the levels of CRP  $21.3 \pm 12.0$  mg / ml and IL-6  $2.1 \pm 1.4$  pg / ml are statistically higher as compared to the groups of women with IDA, just as with obesity and normal body weight (CRP

5.9±2.0 mg / ml and 5.0±2.1 mg / ml and IL-6 1.6±0.8 pg / ml and 0.9±0.7 pg / ml, respectively), which had no difference against each other. After treatment, CRP and IL-6 levels increased in all groups with anemia, except for the group of obese women receiving comprehensive treatment, where IL-6 levels decreased significantly. We concluded that iron deficiency with anemia led to changes in the inflammatory immune response, confirming the fact of immunotropic action of bioflavonoid quercetin.

Furthermore, taking into account the epigenetic basis of inflammation, we studied the level of IκBα expression in subcutaneous adipose tissue taken by fine-needle biopsy, which may indicate the activation of NF-κB. We have identified the nuclear factor NF-κB as a key mediator of inflammation, which serves as an important target for the development of comprehensive treatment.

It was found that the level of IκBα expression in patients with IDA, both with normal body weight and obesity ( $0.03 \pm 0.019 \cdot 2^{-\Delta Ct}$  and  $0.026 \pm 0.016 \cdot 2^{-\Delta Ct}$ , respectively), as compared to the group of obese women without IDA ( $0.035 \pm 0.03 \cdot 2^{-\Delta Ct}$ ) had no significant discrepancy. By contrast, the data after treatment differ. Thus, women who received quercetin and baseline treatment as compared to women who received only baseline treatment had a lower level of IκBα expression in subcutaneous adipose tissue on the 60th±3 days ( $0.019 \pm 0.011 \cdot 2^{-\Delta Ct}$  and  $0.036 \pm 0.02 \cdot 2^{-\Delta Ct}$  respectively).

When searching for the relationship between the level of IκBα expression and BMI, the main indicators of iron metabolism, hemogram and the level of inflammatory markers, no significant correlations were found.

When comparing the results of factorial analysis between groups of patients with IDA and normal body weight, and IDA with obesity, the similarity of the first components was found, where iron metabolism and hemoglobin levels are as close as possible to the figure of one. The second and third components differ by anthropometric parameters and the level of IκBα gene expression, followed by an evident addition by the level of hepcidin and the rate of CRP inflammation in the fourth and fifth components in obese women.

The main achievements in our opinion were the demonstration of general inflammatory activation in the studied population and its reduction during treatment

with addition of quercetin, namely the level of the IL-6 mediator and I $\kappa$ B $\alpha$  gene expression.

Our data can be combined with the findings of the world community in the search for epigenetic approaches to the treatment of diseases based on chronic low-intensity immune inflammation and may be directed to the central molecular basis of the inflammatory response, namely the cascade of reactions associated with NF- $\kappa$ B.

*Scientific novelty of the obtained results.* For the first time, it was demonstrated that in women with IDA in combination with obesity, the level of systemic inflammation in terms of IL-6 and CRP ( $1.6\pm 0.8$  pg / ml and  $5.9\pm 2.0$  mg / ml, respectively) is lower than in women with obesity without IDA ( $2.1\pm 1.4$  pg / ml and  $21.3\pm 12.0$  mg / ml, respectively).

It was also found for the first time that the level of IL-6 was significantly higher, and the level of CRP had no significant difference ( $p>0.05$ ), when comparing women with IDA in combination with obesity to the group of women with IDA and normal body weight ( $p<0.05$ ).

New data were obtained that the baseline therapy of IDA with iron sulfate medications increases the level of systemic inflammation, according to the level of IL-6 and CRP in all groups ( $p<0.05$ ).

For the first time, the possible relationship between systemic inflammation, hepcidin and NF- $\kappa$ B was analyzed. It was found that at different levels of serum parameters in the groups, there is no difference in the levels of I $\kappa$ B $\alpha$  gene expression in adipocytes of subcutaneous adipose tissue in women with IDA, both obese and with normal weight, and women with obesity and without IDA ( $0.026\pm 0.016$   $2^{-\Delta\text{ct}}$ ;  $0.03\pm 0.019$   $2^{-\Delta\text{ct}}$ ;  $0.035\pm 0.03$   $2^{-\Delta\text{ct}}$  respectively).

Therapeutic efficacy of quercetin was demonstrated for the first time when added to comprehensive treatment in obese IDA women, which manifested itself in a decrease in IL-6 levels to  $0.9\pm 0.8$  pg / ml and I $\kappa$ B $\alpha$  gene expression to  $0.019\pm 0.011$   $2^{-\Delta\text{ct}}$  and in the improved physical health component of quality of life according to the scales of role physical functioning and viability in the SF-36 questionnaire.

The thesis enhanced the scientific data on changes of iron metabolism in IDA and grade 1 obesity in women, manifested in higher levels of ferritin ( $4.7 \pm 2.68$  ng / ml) and lower iron concentrations ( $5.6 \pm 2.38$   $\mu$ mol / l) in the serum as compared to women with IDA and normal body weight ( $3.5 \pm 2.93$  ng / ml and  $7.3 \pm 1.4$   $\mu$ mol / l, respectively), while the level of hepcidin was within the range of reference values ( $p > 0.05$ ).

*Practical significance of the obtained results.* The findings will allow us to expand the understanding of the impact of obesity as a factor of systemic chronic inflammation of low intensity in women with IDA.

Based on the results of this study, a method for the comprehensive treatment was proposed in terms of the use of ferrous sulfate and additional prescription of quercetin to inhibit the activity of nuclear transcription factor kB, which exerts a positive immunotropic effect on systemic inflammation.

Furthermore, implementation of the developed treatment method will improve the quality of life of women with IDA and obesity, namely the physical health component, which is yet another valuable practical aspect of the research.

Key words: iron deficiency anemia, obesity, NF-kB, chronic inflammation of low intensity, quercetin.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	16
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. РОЛЬ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ОБМІНУ ЗАЛІЗА В ПАТОГЕНЕЗІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ (огляд літератури).....	24
1.1 Залізо та системне запалення, від молекулярного механізму до клінічного значення.....	24
1.2 Особливості системного запалення при залізодефіцитному стані.....	32
1.3 Особливості системного запалення у хворих на ожиріння в поєднанні з залізодефіцитом.....	34
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	40
2.1 Дизайн дослідження.....	40
2.2 Загально-клінічні методи дослідження.....	44
2.3 Визначення стану гематологічних показників та обміну заліза.....	45
2.4 Визначення рівня системного запалення методом ІФА.....	48
2.5 Молекулярні методи дослідження.....	48
2.6 Статистичні методи дослідження.....	49
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ ЖІНОК НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ТА НОРМАЛЬНОЮ МАСОЮ ТІЛА .....	51
3.1 Клініко-імунологічна характеристика жінок з залізодефіцитною анемією та нормальною масою тіла.....	51
3.2 Клініко-імунологічна особливість жінок з залізодефіцитною анемією в поєднанні з ожирінням.....	61

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ ЖІНОК НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ.....	80
4.1. Вплив комплексної терапії на антропометричні та показники якості життя у хворих жінок на залізодефіцитну анемію в поєднанні з ожирінням.....	80
4.2. Вплив комплексної терапії на гематологічні показники у хворих жінок на залізодефіцитну анемію в поєднанні з ожирінням.....	84
4.3. Вплив комплексної терапії на показники обміну заліза у хворих жінок на залізодефіцитну анемію в поєднанні з ожирінням.....	88
4.4. Вплив комплексної терапії на показники системного запалення у хворих жінок на залізодефіцитну анемію в поєднанні з ожирінням.....	90
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	100
ВИСНОВКИ.....	116
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	118
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	119
ДОДАТКИ.....	137

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

СРБ	- С-реактивний білок
НТЗ	- насичення трансферина залізом
НАМР	- гепсидин антимікробний білок
NF-kB	- ядерний фактор-kB (nuclear factor kB)
TNF- $\alpha$	- фактор некрозу пухлини- $\alpha$
IFN- $\gamma$	- $\gamma$ -інтерферон
ІЛ	- інтерлейкін
ЗДА	- залізодефіцитна анемія
РВМС	- мононуклеарні клітини периферичної крові
Нв	- гемоглобін
МАРК	- мітоген-активована протеїнкіназа
СЗ	- сироваткове залізо
ЗЗЗС	- залізов'язувальної здатності сироватки
РНК	- рибонуклеїнова кислота
ІМТ	- індекс маси тіла
ОТ	- об'єм талії
ОС	- об'єм стегон
ХЗНІ	- хронічне запалення низької інтенсивності
МСV	- середній об'єм еритроциту (Mean Corpuscular Volume)
МСНС	- середня концентрація гемоглобіну в об'ємі еритроцитів (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)
МСН	- середній вміст гемоглобіну в еритроциті (Mean Corpuscular Hemoglobin)
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
CD	- кластер диференціації
SF-36	- опитувальник Medical Outcomes Study 36 Item Short Form Health Status
ЯЖ	- якість життя



- ФФ - фізичне функціонування,
- ФРФ - фізично-рольове функціонування
- ЗЗС - загальний стан здоров'я
- Ж - життєва активність

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Системне запалення є реакцією імунної системи у відповідь на дію різних персистуючих пошкоджуючих факторів інфекційної та неінфекційної природи, в розвитку якого одне із ключових місць займає ожиріння [1].

На сучасному етапі ожиріння визначають станом хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) та є фактором ризику для багатьох захворювань включаючи метаболічний синдром, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, онкопатологію та суттєво пов'язаний з дефіцитом заліза [2,3,7,8,15].

Гомеостаз заліза тісно пов'язаний із каскадом запальної відповіді, що потребує інтеграції значної кількості стимулюючих факторів, захищаючи від його надмірного рівня, здатного генерувати реактивні види кисню, які в свою чергу призводять до пошкодження клітин.

Протягом останнього десятиліття доведено, що дефіцит заліза й ожиріння патогенетично пов'язані між собою за участю імунної системи і взаємно впливають один на одного. Молекулярною основою такої взаємодії може бути гепсидин.

Гепсидин - пептидний гормон, який є основним регулятором системного метаболізму заліза, вважається посередником між імунним захистом і запаленням. Його продукцію в клітинах печінки, жирової тканини, підшлункової залози, кісткового мозку індукують циркулюючі прозапальні цитокіни. Основна дія гепсидину полягає в подальшому зниженні клітинного експорту заліза і його поглинання в ентероцитах [9,10,11].

Отже, при ожирінні спостерігається два можливих види залізодефіциту: перший, спричинений істиною нестачею заліза, та другий, зумовлений системним запаленням.

Численні дослідження також засвідчують, що в регуляції системної відповіді, яка базується на запальних сигнальних шляхах, важливу роль відіграють фактори транскрипції, а саме ядерний фактор - каппа В (NF- $\kappa$ B) та

його інгібітор. NF- $\kappa$ B вважають центральним інтегратором прозапальних сигналів та головним регулятором генів, які беруть участь у запаленні, вродженому та адаптивному імунітеті [4,7].

Важливою також є редокс-чутливість NF- $\kappa$ B. Доведно, що активація його сигнального шляху відбувається за рахунок внутрішньоклітинного заліза, в той час як хелатування мікроелемента запобігає даній активації [5,6].

Протягом багатьох років додаткове введення заліза вважалося однією з основних стратегій лікування залізодефіцитних станів та анемії, проте не було враховано комплексний характер порушень метаболізму заліза, особливо на фоні хронічного системного запалення [12,13].

У літературі активно обговорюють доцільність застосування при процесах асоційованих з низьким ступенем запальної активності, речовин, які мають помірний протизапальний ефект та покращують якість життя. Серед таких речовин значне місце посідає природний поліфенол, біофлавоноїд, кверцетин, що націлений на сигнальний шлях активації NF- $\kappa$ B [14].

На нашу думку, в літературі недостатньо висвітленні дані про зміни системного запалення, особливості коморбідного перебігу істинної залізодефіцитної анемії та ожиріння й відсутній підхід до комплексної терапії.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом планової НДР кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Української медичної стоматологічної академії, НДІ ГІОРПФ № 0114U000784 «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням».

**Мета дослідження.** Визначити особливості системного запалення у жінок хворих на ожиріння в поєднанні з залізодефіцитною анемією шляхом дослідження зв'язку обміну заліза із прозапальними цитокінами для розробки методу їх комплексного лікування.

**Для реалізації мети були поставлені завдання:**

1. Проаналізувати стан обміну заліза у жінок хворих на залізодефіцитну анемію з ожирінням.

2. Визначити рівень системного запалення у жінок хворих на залізодефіцитну анемію в поєднанні з ожирінням.

3. Вивчити зв'язок між станом обміну заліза та рівнем системного запалення у цих жінок.

4. Розробити метод комплексного лікування жінок хворих на залізодефіцитну анемію коморбідну з ожирінням та оцінити його ефективність.

*Об'єкт дослідження:* залізодефіцитна анемія в поєднанні з ожирінням.

*Предмет дослідження:* клініко-антропометричні показники, параметри гемограми, показники обміну заліза, маркери системного запалення, рівень експресії гену ІкВа, ефективність застосування кверцетину у жінок хворих на залізодефіцитну анемію в поєднанні з ожирінням.

**Методи дослідження:** загальноклінічні (збір скарг та анамнезу, проведення фізикального огляду); антропометричні - визначення наявності ожиріння (маса тіла, зріст, індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОТ) та стегон (ОС) з визначенням їх співвідношення); анкетно-опитувальні - для оцінки клінічних проявів якості життя пацієнтів; лабораторні – гемограма з еритроцитарними індексами; біохімічні – визначення рівня сироваткового заліза (СЗ), загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС); імуноферментні – визначення рівня феритину, гепсидину, високочутливого С-реактивного білка (СРБ) і інтрлейкіну-6 (ІЛ-6) в сироватці крові; молекулярно-генетичні – визначення експресії гену ІкВа в адипоцитах підшкірно-жирової клітковини; статистичні методи – параметричні та непараметричні, кореляційний та факторіальний аналіз.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше продемонстровано, що у жінок хворих на ЗДА в поєднанні з ожирінням, рівень системного запалення за показниками ІЛ-6 та СРБ ( $1,6 \pm 0,8$  пг/мл та  $5,9 \pm 2,0$  мг/мл відповідно) нижчий ніж у жінок при ожирінні без ЗДА ( $2,1 \pm 1,4$  пг/мл та  $21,3 \pm 12,0$  мг/мл відповідно) ( $p > 0,05$ ).

Також вперше виявлено, що рівень ІЛ-6 був достовірно вищий, а рівень СРБ не мав достовірної різниці ( $p > 0,05$ ), у жінок хворих на ЗДА в поєднанні з

ожирінням при порівнянні з групою жінок з ЗДА та нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ).

Отримані нові дані, що базисна терапія ЗДА препаратами сульфату заліза підвищує рівень системного запалення, за рівнями показників ІЛ-6 та СРБ в усіх групах ( $p < 0,05$ ).

Вперше було проаналізовано можливий взаємозв'язок системного запалення, гепсидину та NF- $\kappa$ B. Виявлено, що незважаючи на різні рівні показників сироватки крові у групах, є відсутність різниці рівнів експресії гену І $\kappa$ B $\alpha$  в адипоцитах підшкірно-жировій клітковині у жінок з ЗДА, як з ожирінням так і з нормальною масою, та жінками лише з ожирінням без ЗДА ( $0,026 \pm 0,016$   $2^{-\Delta\text{ct}}$ ;  $0,03 \pm 0,019$   $2^{-\Delta\text{ct}}$ ;  $0,035 \pm 0,030$   $2^{-\Delta\text{ct}}$  відповідно).

Вперше доведена терапевтична ефективність кверцетину при включенні до комплексного лікування у хворих жінок на ЗДА з ожирінням, що виявилось в зниженні рівня ІЛ-6 до  $0,9 \pm 0,8$  пг/мл і експресії гену І $\kappa$ B $\alpha$  до  $0,019 \pm 0,011$   $2^{-\Delta\text{ct}}$  та покращенні фізичного компонента здоров'я якості життя за шкалами рольового фізичного функціонування і життєздатності в опитувальнику SF-36.

Поглиблено наукові дані щодо змін показників обміну заліза при ЗДА та І ступені ожиріння у жінок, що виявилось у вищому рівні феритину ( $4,7 \pm 2,6$  нг/мл) та нижчій концентрації заліза ( $5,6 \pm 2,3$  мкмоль/л) у сироватці крові в порівнянні з жінками з ЗДА та нормальною масою тіла ( $3,5 \pm 2,9$  нг/мл та  $7,3 \pm 1,4$  мкмоль/л відповідно), при цьому рівень гепсидину знаходився у діапазоні референтних значень ( $p > 0,05$ ).

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані дані розширюють розуміння впливу ожиріння як фактора системного ХЗНІ у жінок, хворих на ЗДА.

На основі результатів цього дослідження запропонований метод їх комплексного лікування з використанням препарату сульфату заліза і додатковим призначенням препарату кверцетину для інгібування активності ядерного транскрипційного фактора  $\kappa$ B, та який має позитивний імуотропний вплив на рівень системного запалення.

Також цінним у практичному аспекті є впровадження розробленого лікувального методу для покращення якості життя з фізичного компоненту здоров'я жінок з ЗДА та ожирінням I ступеня.

Результати дисертаційної роботи впровадженні в практичну діяльність поліклінічного відділення Комунального підприємства «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», поліклінічного відділення Комунального підприємства «2-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Комунального підприємства «Центру первинної медико-санітарної допомоги №1 Полтавської міської ради», Комунального підприємства «Лікарня №2 імені В.П. Павлусенка Житомирської міської ради», що підтверджено відповідними актами впровадження.

Теоретичні положення та практичні рекомендації введені до навчального процесу на кафедрі внутрішньої медицини № 3 з фтизіатрією Української медичної стоматологічної академії, кафедрі внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичний університет імені Данила Галицького (акт впровадження від 02.04.2019 р.), кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичний університет імені Данила Галицького (акт впровадження від 28.05.2019 р.), кафедрі клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 15.03.2019 р.), кафедрі внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології ім. академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету (акт впровадження від 08.04.2019 р.), кафедрі внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (акт впровадження від 03.04.2019 р.), кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичний університет імені Данила Галицького (акт впровадження від 15.03.2019 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізовані дані наукової літератури з обраної теми, самостійно проведено обстеження пацієнтів. Здобувачем самостійно проведено

аналіз одержаних результатів, їх систематизація, статистична обробка. Здобувач особисто проводив лікування хворих та оцінював його ефективність. У друкованих роботах, опублікованих у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає у проведенні літературного пошуку, виконанні клінічних досліджень, аналізі та інтерпретації результатів. Тема, мета, завдання, висновки та практичні рекомендації сформульовані разом з науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю від дня заснування Національної академії медичних наук України (23 березня 2018 року, м. Київ), III Національному конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації присвячений 50-річчю створення алергічної служби у Дніпропетровській області (17-19 квітня 2018 року, м. Дніпро), The AAAAI/WAO Joint Congress, (2-5 березня 2018р, Орlando, штат Флоріда, США).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, зокрема 7 статей: 5 статей надруковано у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України; 1 стаття – у виданні, що входить до наукометричної бази даних SCOPUS, 1 стаття – до Web of Science; 3 тези у матеріалах з'їздів та конференцій, 2 роботи надруковані без співавторів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається із вступу, 5 розділів, висновків, списку використаної літератури. Загальний обсяг дисертації складає 142 сторінки машинопису, викладено українською мовою. Робота ілюстрована 22 таблицями та 14 рисунками. Список вітчизняних та іноземних джерел літератури складає 197 найменувань (7 – кирилицею та 190 - латиницею) і викладений на 19 сторінках. Має 3 додатки.

## РОЗДІЛ 1

### РОЛЬ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ОБМІНУ ЗАЛІЗА В ПАТОГЕНЕЗИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ (огляд літератури)

1.1 Залізо та системне запалення, від молекулярного механізму до клінічного значення

Залізо – життєво необхідний для організму мікроелемент, оскільки входить до складу багатьох залізовмісних ферментів і неферментних металопротеїнів та відіграє важливу роль в імунологічному нагляді за рахунок своїх стимулюючих і диференціюючих властивостей на складові імунної системи [16].

Залізо бере участь як у вродженій, так і в адаптивній імунній відповіді. Гомеостаз його тісно пов'язаний з каскадом запальної реакції, під час якої для чіткого контролю повинна бути інтегрована значна кількість стимулюючих факторів [17].

Вроджена імунна відповідь, як одна з перших ліній захисту людського організму, пов'язана з особливостями системного захисту утримання заліза (iron-withholding defense system), що включають залізовв'язуючі (iron-binding) компоненти, зокрема сімейство трансферин Fe-зв'язуючих білків, феритин, та процеси, які стимулюються під час запуску імунної відповіді гепсидином [18,19,20].

Wander KB. et al. при дослідженні дітей з клінічними ознаками інфекційного процесу та СРБ більше 2 мг/л встановили, що трансферин має бактеріостатичну функцію, натепер невідомо, чи спостерігається це явище за фізіологічних умов [21].

Anderson GJ. et al. повідомили, що у здорових людей насичення трансферину залізом становить близько 30%. Однак ця цифра може значно варіюватися залежно від супроводжуючих станів. Продемонстровано, що під час гострого запального процесу насиченість трансферину може знизитися майже до 0% [22].

Феритин – це внутрішньоклітинний білок, який відповідає за зберігання заліза в макрофагах. Він відіграє важливу роль у створенні та перенесенні заліза з



макрофагів і, тим самим, створює передумови підтримці залізодефіцитного стану за наявності хронічного запального імунного стимулу. Зниження рівня феритину передуює зниженню вмісту сироваткового заліза [23,24,126,132]. За таких причини організм змушений дуже суворо регулювати концентрацію вільного іонізованого заліза в цитоплазмі клітин. Механізми абсорбції заліза в кишечнику та його транспортування в сироватці крові, доставки в клітину та депонування, мобілізації та реутилізації дуже складні, але водночас ефективні.

У здорових людей концентрація заліза підтримується на сталому рівні в плазмі крові й депонується переважно в макрофагах селезінки та печінки незважаючи на коливання запасів заліза з раціону.

У макрофагах фагоцитоване залізо входить до цитоплазми та може або зберігатися в вигляді феритину, або експортуватися в позаклітинну рідину за допомогою феропортину, що є важливим для захисту організму під час запалення.

Встановлено, що під час інфікування механізми гомеостазу, які зберігають залізо в макрофагах, контролюються запальними цитокінами й фагоцитують залізо в тканини або видаляють залізовмісний гем та гемоглобін (Hb) з кровообігу. Посилення вилучення заліза та макрофагального секвестрування має подвійну функцію: попередження потрапляння заліза до мікроорганізмів для їхнього достатнього розвитку та захисту макроорганізму від токсичного впливу підвищеного його рівня, яке може виділятися внаслідок пошкодження тканин під час запалення.

Організм людини не здатний швидко й ефективно виводити залізо. Гомеостаз цього мікроелемента забезпечується регулюванням його всмоктування в верхній частині тонкої кишки, переважно в дванадцятипалій кишці[81].

Механізм всмоктування реалізується за допомогою апікального мембранного переносника заліза-транспортера двовалентних металів<sup>1</sup> (divalent metaltransporter1, DMT1), або транспортера двовалентних катіонів<sup>1</sup> (divalent cationtransporter1, DCT1), а також макрофагального білка, пов'язаного з природною резистентністю 2 (natural resistance-associated macrophage protein 2, NRAMP2) [79,80].

В ентероцитах гемове залізо, яке окислене гемоксигеназою до  $Fe^{2+}$ , транспортується DMT1, за допомогою білка з умовною назвою мобілферину переноситься до базальної мембрани або везикули. Останні дані свідчать про те, що мобілферин, цілком, є Fe-АТФ-азою. На базальній мембрані або в везикулах під впливом гепестина (hephaestin) – білка, подібного сироваткового білку церулоплазміну, який має властивості фероксидази,  $Fe^{2+}$  окислюється до  $Fe^{3+}$ . Це зумовлено подальшим депонуванням заліза в ентероцитах у вигляді феритину або його надходженням у кров лише в окисній формі ( $Fe^{3+}$ ) [10]. Транспорт  $Fe^{3+}$  через базальну мембрану ентероцитів, а в подальшому – з гепатоцитів і макрофагів, здійснюється спеціальним переносником, який називається ферропортином1 (ferroportin1) або білком-транспортером металу1 (metal transporterprotein1, MTP1). Рівень MTP1 в ентероцитах, гепатоцитах і макрофагах регулюється спеціальним білком – гепсидином (hepcidin) [9,11,43,92,93].

Далі на зовнішній поверхні базальної мембрани  $Fe^{3+}$  зв'язується з трансферином плазми крові, молекула якого здатна переносити два атома  $Fe^{3+}$ , і транспортується з кров'ю. Частина  $Fe^{3+}$  тимчасово депонується в ентероцитах у вигляді феритину.

Специфічні трансферинові рецептори на зовнішній поверхні плазматичної мембрани зв'язують трансферин, після чого комплекс трансферинові рецептори-трансферин інтерналізується (захоплюється клітиною). У цитоплазмі цей комплекс потрапляє в ендосоми, рН яких становить 5,5-6,0. У кислому середовищі залізо від'єднується від трансферину, а комплекс апотрансферин-трансфериновий рецептор повертається назад в плазматичну мембрану, де апотрансферин звільняється від рецептора. Вільний  $Fe^{3+}$  відновлюється оксидоредуктазою до  $Fe^{2+}$ , потім за допомогою DMT1 транспортується в цитоплазму і включається до складу Hb, міоглобіну або ферментів [10,93].

Важливим регулятором метаболізму заліза є гепсидин - пептидний гормон, який також є посередником імунного захисту і запалення [25]. Його продукція та секреція клітинами печінки може регулюватися циркулюючими прозапальними цитокінами [9,10,26,27,28].

Гепсидин – в своєму складі містить 25-амінокислот, багатий цистеїном з чотирма дисульфідними містками, який синтезується переважно в печінці та інших органах і клітинах (макрофаги, островкові клітини підшлункової залози та клітини жирової тканини) [29,30]. Цей білок в організмі людини утворюється з С-термінальної частини 84-амінокислотного попередника внаслідок стимуляції гену *HAMP* [31]. Вперше гепсидин був отриманий Park *CH. et al.* з сечі. Завдяки своїй структурі він має значну хімічну реактивність. Під час розвитку важкої інфекції рівень його в сечі підвищується понад 100 разів. Спочатку винахідники вважали, що він має лише виражені антибактеріальні властивості. Це й лягло в основу положення про те, що гепсидин служить медіатором вродженого імунітету [27,32].

Експресія гепсидину регулюється такими фізіологічними та патологічними станами, зокрема рівнями заліза, гіпоксією, анемією, еритропоезом, інфекцією та запаленням. Перевантаження залізом, інфекція та запалення стимулюють експресію *HAMP*, натомість дефіцит заліза, гіпоксія, анемія та еритропоез діють навпаки [33,34,35,36,37].

Під час запалення експресію гепсидину зумовлює стимуляція цитокіном ІЛ-6, як пряма транскрипційна регуляція гена гепсидину через сигнальний перетворювач Janus кіназу та активатора шляху транскрипції *STAT3* [38, 93]. Не виключено й можливість опосередкованої його активації через рецептори кісткового морфогенетичного білка (*bone morphogenetic protein*) й корецептора гемоювеліна [39,40,41,42]. Надалі гепсидин діє, як негативний регулятор вивільнення заліза з клітин, зв'язуючись з феропортином, єдиним відомим на сьогодні експортером заліза, та викликаючи інтерналізацію й деградацію останнього. Це зумовлює гіпоферемію внаслідок секвестрації заліза в макрофагах і зниженню поглинання мікроелемента в ентероцитах [43, 96].

Таким чином, залізо може секвеструватися в вигляді феритину всередині макрофагів, знижуючи концентрацію заліза в сироватці крові [44]. Експресія феритину регулюється кількома молекулярними стимулами, які діють як на транскрипційному, так і на пост-транскрипційному рівнях [45]. Транскрипційна

регуляція включає активацію сигнального шляху NF- $\kappa$ B [46]. Експериментальні дані Motley ST. et al. отримані в результаті експериментів над мишами під час впливу позаклітинної інфекції *Escherichia coli* підтвердили цю гіпотезу [47].

Доведено, що поданий вище механізм знижує вміст заліза в сироватці крові приблизно на 30% від його первинного рівня, що клінічно проявляється у формі гіпоферемії при інфекції та системному запаленні [48].

Звичне для більшості запальних станів тривале підвищення експресії гепсидину спричиняє розвиток анемії, що зумовлено зменшенням доступності заліза для еритропоезу. Такий стан раніше відомий як «анемія хронічного захворювання» і більш точно перейменованій як «анемія запалення» [49,50,51,52].

У своїх дослідженнях Theurl I. et al. показали, що у моноцитах пацієнтів з анемією хронічного захворювання гепсидин регулює експресію феропортину та внутрішньоклітинний вміст заліза за аутокриним типом. Крім того, вони продемонстрували, що блокування синтезу РНК гепсидину скасувало цей процес і спричинило зниження секвстрації заліза зі збільшення вмісту феропортину в моноцитах [53]. Важливо зазначити, що експресія феропортина також знижується запальними цитокінами на рівні експресії генів у моноцитах незалежно від гепсидину [54]. Додатково можливо підкреслити той факт, що регуляція внутрішньоклітинного вмісту заліза системою гепсидин/феропортин впливає на поляризацію макрофагів.[55,56,57].

Підвищення рівня гепсидину з перевантаженням заліза сприяє накопиченню останнього в моноцитах і макрофагах. Накопичення надлишкового заліза призводить до їх перетворення у прозапальну популяцію макрофагів M1 [58].

Ще одним важливим аспектом вродженого імунітету, в якому бере участь залізо, вважається окисний вибух, який полягає у продукції реактивних форм кисню. Ці реактивні форми кисню утворюються в імунних клітинах, переважно нейтрофілах і макрофагах, вивільняються в фагосоми [59,60].

Продукція реактивних форм кисню пов'язана з активацією NF- $\kappa$ B, хоча існують значні суперечки щодо спільності цього поняття та точних механізмів

[61]. NF- $\kappa$ B – транскрипційний фактор, який відіграє ключову роль у експресії генів, залучених до різних аспектів вродженого і адаптивного імунітету [62,63]. Його можуть активувати сигнали, що подаються через рецептори на поверхні клітини або різними внутрішньоклітинними агентами. Внутрішньоклітинне незв'язане залізо міститься у низці цих агентів, як правило, через його здатність каталізувати генерацію активних форм кисню [64].

NF- $\kappa$ B складається з 5-ти білкових субодиниць p65 (RelA), RelB, c-Rel, p105/p50 (NF- $\kappa$ B1), p100/p52 (NF- $\kappa$ B2). Вони формують активні гетеро- або гомодимери, найчастіше це p65 (RelA)/p50. В клітині, в стані спокою, NF- $\kappa$ B утримується в протоплазмі інгібітором (NF- $\kappa$ B inhibitor-I $\kappa$ B), представленим групою ізомерів (I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$  і I $\kappa$ B $\epsilon$ ) або попередників Rel-білків (p105 і p100). Стимули у вигляді цитокінів запалення та бактеріальних ліпополісахаридів активують гетеродімерну кіназу I $\kappa$ B (I $\kappa$ B kinase – IKK)-комплекс, який є критичною точкою цього сигнального шляху, активуючи NF- $\kappa$ B. Далі активований NF- $\kappa$ B транслокується в ядро клітини, з'єднується з  $\kappa$ B-послідовностями ДНК промоуторних генів і координує транскрипційні репрограмування імунних клітин, стимулюючи експресію прозапальних цитокінів, хемокінів, молекул адгезії, матричних металопротеаз та інших молекул запалення [65,66].

Підвищення вмісту внутрішньоклітинного заліза сприяє активації NF- $\kappa$ B, частково за рахунок збільшення продукції реакційноздатних кисневих інтермедіатів, водночас знижена концентрація внутрішньоклітинного заліза пригнічує фосфорилування субодиниці RelA NF- $\kappa$ B, необхідної для його активності [67, 159].

В дослідженнях Vallabharigaru S. et al. детально показано, що залізо суттєво впливає на активацію NF- $\kappa$ B, необхідного для експресії ряду генів, що беруть участь у вродженому імунітеті та запаленні [68].

Імунна активація контролює макрофагами обмін заліза, і навпаки, вміст його в макрофагах має прямий вплив на ефективність антимікробної імунної ефекторної функції. Більшість цих взаємозв'язків засновані на тому, що залізо

має різнонаправлену дію на зв'язуючу активність прозапальних факторів транскрипції. Зокрема, діяльність NF- $\kappa$ B, NF-IL6, HIF-1 $\alpha$ , STAT1 та Nrf2 регулюється залізом, хоча і в різному ступені [69].

Існує досить значна кількість робіт, що демонструють різні ефекти заліза та хелаторів заліза на функцію макрофагів, деякі з яких залучені до NF- $\kappa$ B. В одній експериментальній моделі було показано, що додавання сульфату заліза до культивованих макрофагів печінки активує NF- $\kappa$ B та веде до виробництва ними прозапального цитокіну TNF- $\alpha$ , процесу, який сприяє патогенезу ураження печінки при перевантаженні залізом. Механізм передбачає вплив заліза на деградацією I $\kappa$ B $\alpha$  та пов'язаний зі збільшенням рівнів активних форм кисню [70].

Залізо змінює транскрипцію, трансляцію і мітохондріальне дихання в макрофагах, зокрема порушуються макрофагальні функції, макрофаги піддаються впливу надлишку заліза, причина цьому пригнічування ним зв'язуючої активності транскрипційних факторів ядерного фактора інтерлейкіну-6 та фактору індукваного гіпоксією, HIF-1 $\alpha$ . Надлишок заліза за участю перелічених транскрипційних факторів блокує транскрипцію Nos2 й утворення оксиду азоту, що знижує клінікові властивості макрофагів. Крім того, IFN- $\gamma$  у поєднанні зі зв'язуванням TLR4 призводить до NF- $\kappa$ B-залежної активації HIF-1 $\alpha$  та підвищеної транскрипції TfR1, тим самим посилюючи перевантаження заліза макрофагами [71,72,55,73, 99].

Класичні активовані M1 макрофаги секретують запальні цитокіни, утримують високі рівні заліза і вважаються важливими факторами класичного T1-запалення. Натомість, альтернативні активовані макрофаги M2, які зазвичай знаходяться в тканинах, мають імунорегуляторні функції і нижчий вміст заліза та беруть участь у T2 запаленні і в процесах загоєння ран [74].

Активність M1 та M2 макрофагів відрізняється як на внутрішньоклітинному, так і на позаклітинному рівні заліза, що може в свою чергу впливає на функції макрофагів [57, 90].

Corna G. et al. продемонстрували, що при зменшенні заліза дефероксаміном макрофаги M1 і M2 підвищують активність залізо регулюючого білка 1, тоді як

залізо регулюючий білок 2 зростає в макрофагах M2. Авторами зауважно, лікування дефероксаміном також не призводить до зменшення експресії важкого ланцюга феритину в макрофагах M1, що свідчить про достатньо високі запаси заліза, тоді як у макрофагах M2 кількість рецепторів трансферину збільшується для безперервного постачання заліза. Таким чином, макрофаги M1 не схильні до впливу дефіциту заліза, при порівнянні з макрофаги M2. Важливим є те, що клітини M2 не є настільки ефективними в експресії молекул, які беруть участь у презентації антигенів, таких як МНС класу II (I-Ab) або молекули CD86 після Т-клітинної стимуляції в умовах дефіциту заліза [75].

Крім чітко окресленої ролі у запальній реакції, популяції макрофагів різної поляризації мають специфічні функції при ожирінні [76].

Gan ZS. et al. виявили, що залізо різко блокувало транскрипцію прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$  в макрофагах M1 стимульованих IFN- $\gamma$ . Ці прозапальні цитокіни, як маркери активованих поляризованих макрофагів M1, розглядаються як ефекторні молекули, що опосередковують стійкість до патогенів [77,78].

Продемонстровано, що як прозапальні, так і протизапальні цитокіни безпосередньо стимулюють транскрипцію та трансляцію феритину [24]. Цитокіни не тільки підвищують експресію феритину, але й стимулюють макрофаги збільшувати засвоєння заліза за рахунок збільшення експресії транспортера двовалентного металу. Крім цього, протизапальні цитокіни, ІЛ-4 та ІЛ-10, мають здатність підвищувати експресію рецептора трансферину, що призводить до збільшення рецептор-трансферинового поглинання заліза макрофагами [83,82].

Еволюційна природа взаємодії імунної системи та мікроелемента заліза залежить від взаємоконтролю та безперервної адаптації складної мережі механізмів, для захисту від вторгнення патогену до організму людини та адекватної запальної відповіді. Можливо, найбільш вивченими з цих механізмів є вплив каскаду запальної реакції через гормон гепсидин та реактивних форм кисню, пов'язаних з активацією NF- $\kappa$ B.

## 1.2 Особливості системного запалення при залізодефіцитному стані

Як недостатність заліза, так і перевантаження ним негативно впливають на функції імунної системи. Збалансований метаболізм заліза ключовий для визначення сприйнятливості та подальшого розвитку запальної відповіді [84].

Після публікації статті Chandra RK. et al. (1975) почали з'являтися чисельні дослідження щодо впливу дефіциту заліза на функції імунної системи [85]. Та чітко доведено, що з низьким рівнем заліза асоціюється порушення функції нейтрофілів та макрофагів [86].

Bergman M. et al. під час проведення досліджень з приводу продукції прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10) та TNF- $\alpha$  мононуклеарними клітинами периферичної крові у обстежених пацієнтів з ЗДА до та після лікування залізом виявили значне зниження продукції ІЛ-2, натомість секреція інших цитокінів не відрізнялася від контрольної групи хворих без ЗДА. Додавання заліза до культурального середовища не впливало на секрецію ІЛ-2 та ІЛ-1 $\beta$ , але викликало збільшення продукції ІЛ-6, ІЛ-10 і TNF- $\alpha$ . Оскільки дефіцит продукції ІЛ-2 відіграє певну роль у патогенезі деяких інфекційних та злоякісних захворювань, результати цього дослідження можуть частково пояснити підвищену сприйнятливість до інфекцій, що спостерігаються у пацієнтів з ЗДА [88].

Contreras I. et al. дослідили вплив низької концентрації заліза на продукцію прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$ ) у 120 дітей, віком від 8 до 12 років. Виявили, що залізодефіцит має високу поширеність (> 50%) у дітей з надмірною масою та серед них у 17,5 % дітей спостерігається знижена концентрація феритину. При цьому відсоток дітей із ЗДА (Hb $\leq$ 11 г/дл) становив 5%. Загальноклінічний аналіз крові показав значне збільшення кількості лейкоцитів та нейтрофілів у групі з низькою концентрацією заліза сироватки крові та, натомість, знижену кількість лімфоцитів. Зниження концентрації IFN- $\gamma$  в сироватці та продукції IFN- $\gamma$  мононуклеарними клітинами периферичної крові (PMBC) *in vitro*



виявлено в групі з залізодефіцитом. Не спостерігали різниці у продукції TNF- $\alpha$  між групами [89].

Також Hassan T.H. et al. з'ясували, що пацієнти із ЗДА порівняно з контрольною групою мали значно нижчу фагоцитарну активність з окисним вибухом нейтрофілів та рівні сироваткового ІЛ-6 й імуноглобуліну G. При цьому не було достовірної різниці між пацієнтами щодо рівнів імуноглобулінів A та M. В дослідженні автори не виявили достовірної зміни кількості Т-лімфоцитів і коефіцієнта CD4/CD8. Більш цікавим є той факт, що спостерігалася достовірна позитивна кореляція між СЗ та ІЛ-6, хоча достовірної кореляції між СЗ та іншими імунологічними параметрами не було [91].

З іншого боку, численні дослідження показали негативний вплив на вразливість до інфекції при перевантаженні залізом, після його додавання до лікування хвороби або переливання крові [94, 95, 154]. Особливу цінність на наш погляд має дослідження Sazawal S. et al. в Пемба, Танзанія, що показує це свідчення, та було припинено до завершення, через значне збільшення смертності та госпіталізації до лікарень дітей, при рутинному щоденному додаванні препарату заліза і фолієвої кислоти [97].

Проведене дослідження Jairam A. et al. у 74 дорослих хворих із термінальними стадіями хронічних хвороб нирок, де було відзначено, що група хворих, які отримували внутрішньовенний препарат IV валентного заліза для лікування анемії, мала більш виражену запальну активність в порівнянні з контрольною групою [98].

На додаток, результати праці Sonnweber T. et al. показують, що через 48 годин після введення препарату заліза з цукрозою внутрішньовенно було виявлено тимчасове збільшення продукції TNF- $\alpha$  та ІЛ-6 нестимульованими моноцитами порівняно з контрольними суб'єктами. Паралельно внутрішньовенна ін'єкція заліза призвела до зберігання мікроелементу в циркулюючих моноцитах, що відображається підвищенням рівня внутрішньоклітинного феритину та кількості секвестрованого заліза та була позитивно пов'язана з концентрацією циркулюючого гепсидину. Крім описаного вище, було виявлено, активування NF-

kB шляху та фосфорилування p65 в моноцитах після лікування залізом. Цікаво, що активація шляху NF-kB була більш вираженою у пацієнтів з низьким рівнем сироваткового феритину до початку дослідження. На відміну від цього, аналіз шляху NF-kB в моноцитах, виділених у пацієнтів, які не отримували залізо, продемонстрував незначне зниження фосфорилування p65 від 0 до 48 годин [100].

Fan Y. et al. при дослідженні впливу дефіциту заліза на дестабілізацію атеросклеротичної бляшки з'ясували, що дефіцит заліза посилює продукцію індуктора металопротеїнази позаклітинного матриксу (extracellular matrix metalloproteinase inducer), матриксну металопротеїназу-9 (matrix metalloproteinase-9) та її ферментативну активність в макрофагах. Дефіцит заліза також викликав активацію NF-kB та p38 мітоген-активованої протеїнкінази (mitogen-activated protein kinase (MAPK)) [101]. Принагідно зауважимо, що при використанні інгібітору p38 та інгібітору NF-kB встановлено, що індукція індуктора металопротеїнази позаклітинного матриксу та матриксної металопротеїнази-9 за рахунок дефіциту заліза потребують послідовної активації p38 MAPK та NF-kB. Між тим, дефіцит заліза не модулював експресію PPAR $\gamma$ . Отже, дефіцит заліза підвищує запалення в атеромі за участі p38 MAPK-NF-kB-EMMPRIN/MMP-9 шлях [101].

### 1.3 Зміни стану системного запалення у хворих на ожиріння в поєднанні з залізодефіцитом

Ожиріння є основним фактором ризику для багатьох захворювань, зокрема цукрового діабету II типу, гіпертонії, серцево-судинних захворювань, інсульту, дисліпідемії, остеоартриту, гінекологічних проблем, апное у вісні порушень дихання. Водночас воно підвищує ймовірність розвитку дефіциту заліза та ЗДА, що призводить до підсилення тяжкості захворювань [102, 103, 104, 105, 106, 107].

Про взаємозв'язок порушень обміну заліза та ожиріння, вперше повідомлено Wenzel B.J. et al. в 1962 році [108]. Автори виявили знижену концентрацію заліза

та достовірний зв'язок між низькими показниками СЗ та ожирінням в сироватці крові в підлітків з ожирінням порівняно із особами, що мали нормальну масу. У наступній публікації 1963 році Seltzer СС. et al. були представлені результати, які свідчать про зниження показника СЗ, НТЗ, вмісту Нв у крові та еритроцитах та підвищенні ЗЗЗС крові у підлітків з надмірною масою в порівнянні з особами, що мають нормальну масу тіла. При цьому достовірно нижчі показники серед хворих з ожирінням стосувалися тільки СЗ та НТЗ, в той час як відмінність в показниках Нв, а також ЗЗЗС було недостовірним в досліджених групах [109].

Подальші повідомлення про зміни метаболізму заліза при ожирінні почали з'являтися лише за четверть століття, також лиш в педіатричній практиці [110, 111].

Пізніше, починаючи з 2006 року з'являються роботи щодо пошуку причин залізодефіциту при ожирінні у дорослих [112, 113, 12, 114, 115, 116].

Внаслідок цього сформовані три основні гіпотези виникнення гіпоферемії при ожирінні.

- аліментарна гіпотеза, яка встановлює дефіцит заліза, як супутню патологію при ожирінні в різних вікових групах, незалежно від споживання його [117, 113].
- гіпотеза щодо збільшення об'єму циркулюючої крові у осіб з ожирінням внаслідок збільшення маси тіла, що підтверджено лише в експерименті [118, 119].
- запальна гіпотеза ключовими аспектами якої є вплив системного запалення при ожирінні на білок гепсидин та його регулюючому впливу на метаболізм мікроелемента заліза [12].

На нашу думку, «запальна гіпотеза» є найбільш обґрунтованою та логічно поєднана із низько інтенсивним системним запаленням, як можливим новим типовим патологічним процесом.

З сучасних позицій, ожиріння розглядається як стан із хронічним низько інтенсивним запаленням. Надмірне відкладання жирової тканини характеризуються підвищеною продукцією прозапальних цитокінів й адипокінів

[120, 121, 122, 123], з відсутністю клінічних ознак запалення, на відміну від людей з нормальною масою тіла. Такі цитокіни й адипокіни можуть безпосередньо впливати на всмоктування заліза з ентероциту [124]. Наприклад, ІЛ-1 і ІЛ-6 потужні стимулятори виробництва гепсидину в печінці, що додатково погіршує абсорбцію заліза ентероцитами в'їчастого епітелію тонкого кишківника та призводять до утримання його в макрофагах селезінки, печінки та кісткового мозку, тим самим знижуючи концентрацію мікроелемента в сироватці крові і перешкоджають його доступу до еритропоезу [125].

Фундаментальною працею, яке привело до початку абсолютно нової сфери досліджень щодо залізодефіциту, анемії та ожиріння, було опубліковане в 2006 році Vekri S. et al. Автори цією роботою показали вперше, що експресія гепсидину спостерігається не тільки в клітинах печінки, але й клітинах жирової тканини, як мРНК, так і самого білка. Рівень мРНК був вищий в жировій тканині всіх пацієнтів із ожирінням, відібраних для бариатричної хірургії. Крім того, мРНК НАМР в жировій тканині позитивно корелювала з показниками запальної відповіді (ІЛ-6, СРБ) та індексом маси тіла (ІМТ). На відміну від цього, експресія НАМР в печінці не була пов'язана з СРБ; однак при цьому була позитивна кореляція з насиченням трансферину в сироватці крові. В роботі також продемонстровано, що серед пацієнтів із ожирінням 68% мали низький рівень насичення трансферину та 24% з них мали анемію. Автори припустили, що дефіцит заліза зумовлений експресією НАМР в клітинах печінки, а не підвищеним рівнем за рахунок гепсидину з жирової тканини [126].

Усупереч цьому, в праці Coimbra S. et al. було зауважено, що жирова тканина може вносити значний внесок в циркулюючий рівень гепсидину [127]. Подібні результати одержані в дослідженні Vuppalanchi R. et al., де показано наявність прямого достовірного взаємозв'язку між рівнем гепсидина та ступеню ожиріння, а також значний зв'язок між ожирінням та сироватковим гепсидином, що не залежить від захворювання печінки у вигляді неалкогольної хвороби печінки [128].

Richardson MW. et al. провели проспективне дослідження для того, щоб відповісти на питання, наскільки низьким є рівень заліза при ожирінні та чи пов'язане воно з запаленням. Автори оцінювали вміст високочутливого СРБ, параметри метаболізму заліза (СЗ, феритин, НТЗ) та ІМТ в групі 107 дітей та підлітків віком від 2 до 19 років. Виявили, що ІМТ та СЗ негативно корелювали з СРБ після вікової та статевої адаптації. Остаточним висновком було те, що хронічне запалення обумовлене ожирінням призводить до низької концентрації заліза в сироватці крові [129].

Наявна також робота Karlee J. et al., де було проведено порівняння концентрацій Нб, СЗ, феритину та рівня НТЗ серед учасників дослідження The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Після статистичних поправок на вік, стать, менструальну функцію, расу, освіту, споживання алкоголю, куріння, донорство крові та споживання заліза з їжею було виявлено підвищення концентрації феритину в сироватці крові у міру збільшення ІМТ, в той час як рівні СЗ та НТЗ знижувалися. Однак значущих відмінностей за рівнем Нб в крові між учасниками з нормальною масою тіла та іншими підгрупами (ІМТ від 25 кг/м<sup>2</sup> і вище) виявлено не було. З огляду на асоціацію ожиріння з хронічним запаленням та підвищеною продукцією гепсидину – передбачуваного медіатора анемії при запаленні, можна було б припустити наявність більшої поширеності анемії серед пацієнтів з ожирінням в порівнянні з людьми, що мають нормальну масу тіла. Однак в цьому дослідженні подібної закономірності виявлено не було [130].

На противагу цим спостереженням наявна праця Sal E. et al., де вивчалися зв'язки між показниками обміну заліза, лептину, гепсидину та рівня адипонектину у дітей. Автори вказують, що рівень гепсидину не сприяє розвитку ЗДА у дітей з ожирінням [131].

Цікавими вважаємо дані проведеного мета аналізу Cheng HL. et al., що охоплювало 10 досліджень про стан обміну заліза у дорослих осіб з ожирінням при порівнянні з групами з нормальною масою тіла. В 7-ми з яких було виявлено вищу концентрацію Нб в хворих з ожирінням, в 6-ти – значне підвищення вмісту

феритину, а в 4-х – значне зниження НТЗ. У міру збільшення ІМТ відзначалося зниження вмісту СЗ та НТЗ. Автори запевняють, що з огляду на недостатність матеріалу досліджень не представлялося можливим зробити висновок щодо відмінності в рівнях розчинного рецептора трансферину, гепсидину і СРБ. Проте, виявлені зміни показників вмісту феритину та НТЗ дозволяють вважати їх відображенням запалення, асоційованого з ожирінням [132].

Також звертає на себе той факт, що сигнальний шлях NF- $\kappa$ B опосередковує секрецію хемокинів в жировій тканині при запаленні [133], а внутрішньоклітинне залізо активує сигнальний шлях NF- $\kappa$ B, в той час як хелатування заліза запобігає даній активації [6]. Показано, що парентеральне введення препаратів заліза викликає активацію експресію MCP-1 білок хемоантрактант макрофагів (macrophage chemoattractant protein-1), цитокіна, що має активну експресію в адипоцитах та реалізує залучення макрофагів в жирову тканині.

На додаток дослідження Tussing-Humphreys L. et al. показала, що жінки з ожирінням мали більш високі рівні запальних цитокінів у сироватці крові ніж жінки з нормальною масою тіла. Натомість в мононуклеарних клітинах периферичної крові взятих у цих жінок та стимульованих ліпополісахаридами, жінки з ожирінням мали більш низьку продукцію ІЛ-6, TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  [134].

Існують дані, що при ожирінні низько інтенсивне хронічне запалення призводить до реального дефіциту заліза в результаті тривалого зниження поглинання його і нерегульованої втрати, перш за все в результаті хронічної крововтрати, та надмірної потреби в мікроелементі, що являє собою базисні причини залізодефіцитної анемії, як останньої ступені залізодефіциту [135].

При аналізі літератури виявлено дослідження, змін обміну мікроелемента при ожирінні до та після 3-и місячного лікування оральним препаратом заліза. Результати показали, що СРБ та гепсидин мали значно вищий рівень у дітей з ожирінням та ЗДА. Після проведеного лікування рівень гепсидину та феритину в дітей з ожирінням не значно підвищився в порівнянні з дітьми з нормальною масою тіла. Отже, автори дійшли висновку, що ожиріння підвищило рівень гепсидина та було пов'язано зі зменшенням відповіді на пероральну терапію

залізом в дітей з ЗДА. Але при цьому дослідженні не було висвітлено СРБ після лікування.

Хоча при ожирінні запалення нагадує у багатьох відношеннях запалення в класичній імунній формі, але відмінність полягає в тому, що це низько інтенсивне запалення, за якого продукуються більш низькі рівні циркулюючих цитокінів з відсутністю клінічних ознак запалення [136]. Крім того, вважається, що це хронічне запалення, оскільки воно вимагає відносно тривалішого лікування (> 8 тижнів на тваринних моделях) перш ніж стануть помітні зміни в жировій тканині [8].

Таким чином, така запальна реакція розглядається як субклінічна складова (системна або місцева, та часто хронічна) з характерним підвищенням в плазмі крові концентрації клітинних біомаркерів запалення без будь-яких видимих клінічних ознак та має незалежну прогностичну цінність для прогнозу якості життя та здоров'я само по собі [137].

Незважаючи на численні дослідження захворювань, в основі яких лежить хронічне запалення низької інтенсивності (ХЗНІ), терапія їх не завжди ефективна. Тому для лікування таких хвороб є потреба розробки та пошуку лікарських препаратів, що ефективно впливали б на зменшення медіаторів запалення в організмі, мали низький профіль токсичності та були природного походження. Серед них найбільш дослідженими залишаються біофлавоноїди.

Кверцетин, член родини біофлавоноїдів, може бути одним з найбільш перспективним, з точки зору клінічного застосування. Він володіє протизапальним ефектом, який молекулярно доведений чисельними дослідженнями на різних типах клітин (*in vitro*) та показаний клінічними значеннями на тваринах та людях (*in vivo*).

## РОЗДІЛ 2

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Дизайн дослідження

Всі дослідження виконані на базі 1-ї міської клінічної лікарні м. Полтава та Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії.

Дисертаційна робота проводилась відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH-GCP), Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку використанням досягнень біології та медицини, чинного законодавства України.

Перед початком дослідження отримано дозвіл комісії з етичних питань Української медичної стоматологічної академії (витяг з протоколу № 127 від 20.11.2015р.) і письмову згоду від пацієнтів на участь у науковому дослідженні та проведення всіх необхідних маніпуляцій.

У дослідження включали жінок за умови підписання згоди з метою та обсягом запланованих обстежень, необхідністю корекції лікування та можливим ризиком виникнення її побічних ефектів.

Нами було враховано високу глобальну розповсюдженості ЗДА серед не вагітних жінок репродуктивного віку по всьому світу та вищій в більшості країн ІМТ I ступеня ожиріння серед жінок у порівнянні з чоловіками і тому для вирішення поставлених у роботі мети і завдань були досліджені 70 жінок, середній вік склав  $40,3 \pm 7,59$  років, з яких 30 жінок хворих на ЗДА у поєднанні з аліментарно-конституційним ожирінням.

Всі хворі проходили скринінгове обстеження в поліклінічному відділенні 1-ої міської клінічної лікарні м.Полтава: загальноклінічне обстеження, клінічний



аналіз крові, загальний аналіз сечі, рутинний біохімічний аналіз крові (визначався рівень АЛТ, АСТ, загального білірубіну, загального білку та креатиніну), аналіз крові на визначення рівня СЗ та ЗЗЗС, ендоскопічні та/або рентгенологічні обстеження для виключення виразково-запальних захворювань шлунково-кишкового тракту на момент дослідження.

Жінки із ЗДА в поєднанні з ожирінням відповідали наступним критеріям:

1. Жінки фертильного віку від 18 років та більше з інформованою згодою на участь в дослідженні;
2. Рівень Нб  $\leq 120$  г/л;
3. Рівень СЗ  $< 13$  мкмоль/л;
4. Рівень феритину  $\leq 12$  нг/мл в сироватці крові;
5. Середній об'єм еритроциту (MCV)  $\leq 80$  фл;
6. Середня концентрація Нб в об'ємі еритроцитів (MCHC)  $\leq 335$  г/л;
7. Середній вміст Нб в еритроциті (MCH)  $\leq 27,5$  пг;
8. ЗЗЗС крові  $\geq 72$  мкмоль/л;
9. Негативний аналіз калу на скриту кров;
10. ІМТ за формулою Кетле від  $30 \text{ кг/м}^2$  до  $35 \text{ кг/м}^2$  ;
11. Відсутність виразково - запальних захворювань шлунково-кишкового тракту на момент дослідження.

Критерії виключення хворих з дослідження:

1. Вживання препаратів заліза протягом останніх 3 місяців;
2. Вживання частіше 3 разів на тиждень не стероїдних протизапальних препаратів протягом останніх 6 місяців;
3. Вживання кортикостероїдних препаратів для системного прийому протягом останнього року;
4. Вегетаріанство та дієтотерапія протягом останніх 6 місяців;
5. Позитивний результат тесту виявлення антитіл до *H. Pylori* або антигену *H. Pylori* у кал;
6. Хірургічні втручання, значимі травми, переломи кісток протягом останнього року;

7. Гематологічні захворювання, які супроводжуються порушенням еритропоезу;
8. Онкопатологія в анамнезі з проведенням хіміо- та рентгентерапії за останні 5 років;
9. Аутоімунні захворювання в анамнезі;
10. Гострі та хронічні захворювання, що можуть призвести до тканинної гіпоксії (гостра серцева та дихальна недостатність, хронічна серцева недостатність III – IV класу (за класифікацією NYHA) та захворювання дихальної системи з порушенням функцією зовнішнього дихання II та III ступеня;
11. Хронічна ниркова недостатність, хронічні захворювання печінки з гепатоцелюлярною недостатністю;
12. Алкоголізм та наркоманія, значимі психічні розлади ;
13. Вагітність та лактація;
14. Алергічні реакції в анамнезі на кверцетин, залізовмісні препарати та допоміжні компоненти цих препаратів.

Після включення обстежуваним проводилося визначення рівнів феритину, гепсидину, СРБ, ІЛ-6 в сироватці крові та експресію ІкВа в підшкірно-жировій клітковині, окрім групи жінок без анемії та без ожиріння (n=20).

Потім жінки були розподілені на 4 групи:

1. Група залізодефіцитна анемія та ожиріння – жінки хворі на ЗДА в поєднанні з ожирінням, що в свою чергу були розподілені в залежності від запланованого лікування на дві підгрупи:
  - 1а. Група залізодефіцитна анемія та ожиріння на базисному лікуванні – жінки (n=15) з ЗДА в поєднанні з ожирінням, що приймали лише базисне лікування;
  - 1б. Група залізодефіцитна анемія та ожиріння з додаванням кверцетину – жінки (n=15) з ЗДА в поєднанні з ожирінням, що приймали базисне лікування з додатковим призначенням перорально препарату кверцетину.
2. Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла (група 2) – жінки (n=10) з ЗДА без ожиріння, що приймали лише базисне лікування.

3. Група з ожирінням без залізодефіцитної анемії (група 3) – жінки (n=10) лише з ожирінням.

4. Група з нормальною масою тіла без залізодефіцитної анемії (група 4) – жінки (n=20) без ЗДА та без ожиріння.

Хворим першої групи на тлі лікування була запропоновано навчання і корекцію харчування та модифікацією способу життя протягом  $60 \pm 3$  дні.

Навчання пацієнтів полягало в роз'ясненні причин розвитку ожиріння, в створенні усвідомленої мотивації зниження маси тіла, веденні харчового щоденника, самоконтролі маси тіла. Протягом усього періоду лікування пацієнти мали змогу консультуватися задля розробки дієтологічних рекомендацій та покращення якості обраних продуктів споживання.

Базисне лікування проводилося препаратом сульфат заліза ("Євромедекс", Франція, № UA/2978/01/01 від 26.01.2015р. до 26.01.2020р.), по 1 таблетці (еквівалентно 80 мг заліза (II)) 2 рази на добу за 30 хвилин до їжі протягом  $60 \pm 3$  дні.

Додаткове лікування кверцетином призначалося пероральним препаратом «Кверцетин» по 2,0 гранул розчинити у 100 мл теплої води, приймали внутрішньо 2 рази на добу протягом  $60 \pm 3$  дні (ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", м.Київ, Україна, UA/12893/01/01 від 18.04.2013р. до 18.04.2018р.)

Проміжною точкою ( $21 \pm 3$  дні) були клініко-функціональні показники перебігу ЗДА у жінок, якість життя та зміни клінічного аналізу крові.

Кінцевою точкою ( $60 \pm 3$  дні) для оцінки комплексного лікування у хворих на ЗДА в поєднанні з ожирінням було проведення: загальноклінічного обстеження, порівняння показників клінічного аналізу крові та визначення рівнів феритину, гепсидину, СРБ, ІЛ-6 в сироватці крові з експресію ІкVa в адипоцитах підшкірно-жирової клітковини.

## 2.2 Загально клінічні методи дослідження

Клінічне обстеження хворих включало оцінку результатів опитування, анамнестичні дані та фізикальні методи обстеження, що дало змогу оцінити перебіг поєднаної патології. Дані заносили до реєстраційної скринінгової карти хворих.

Для проведення цілеспрямованого опитування з метою визначення якості життя хворих використовували стандартизований неспецифічний опитувальник SF-36 (Medical Outcomes Study 36 Item Short Form Health Status), який заповнювався самостійно. Результати оцінки різних складових здоров'я подаються в балах по кожній з восьми шкал. Сума балів по кожній шкалі коливається від 0 до 100 балів, де 100 – відповідає повному здоров'ю пацієнта [138]. Динаміка якості життя визначалися на початку дослідження, через  $21 \pm 3$  дні та  $60 \pm 3$  дні лікування.

1. Фізичне функціонування, Physical Functioning (ФФ) – відображає ступінь, у якому фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, хода, підйом по сходах, перенесення вантажу та ін).

2. Фізично-рольове функціонування, Role-Physical (ФРФ) – вплив фізичного стану на повсякденну рольову діяльність (робота, виконання повсякденних обов'язків).

3. Інтенсивність болю, Bodily pain (ІБ) і його вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, що включає роботу по дому та поза його межами.

4. Загальний стан здоров'я, General Health (ЗЗС) – оцінка хворим стану свого здоров'я в теперішній час та перспектив лікування.

5. Життєва активність, Vitality (Ж) – мається на увазі відчуття себе повним сил та енергії або, навпаки, знесиленим.

6. Соціальне функціонування, Social Functioning – визначається ступенем, у якому фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування).

7. Емоційно-рольове функціонування, Role-Emotional – оцінка ступеня, у якому емоційний стан заважає виконанню роботи чи іншої повсякденної діяльності (включаючи великі затрати часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості тощо).

8. Психічне здоров'я, Mental Health – характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, показник позитивних емоцій.

Дані показники розраховуються за відповідними формулами. Адаптацію анкети SF-36 українською мовою за процедурою міжнародного центру з визначення ЯЖ IQOLA (The international Quality of life Assessment, Бостон, США) здійснено в 1998 - 2001 рр.

Антропометричні методи дослідження включали вимірювання зросту (см) з точністю до 0,5 см, маси (кг) з точністю до 0,05 кг, обвід талії (ОТ) та обвід стегна (ОС) за допомогою сантиметрової стрічки з точністю до 0,5 см. На основі проведених вимірювань підраховували ІМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) за формулою Кетле – співвідношення маси (кг) до зросту (м) у квадраті. Отримані результати використовувались для визначення ступеню ожиріння. Так, за величиною ІМТ (норма  $18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$ – $24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ ) діагностували перший ступінь ожиріння від  $30 \text{ кг}/\text{м}^2$  до  $35 \text{ кг}/\text{м}^2$ , згідно визначення ВООЗ [139].

Розрахунок співвідношення ОТ і ОС характеризує локалізацію переважного відкладення жиру і тип ожиріння. Величина ОТ/ОС у жінок  $> 0,85$  свідчить про абдомінальний тип ожиріння. Аналіз величини співвідношення ОТ/ОС виявив, що всі досліджувані хворі з ожирінням мали абдомінальний тип відкладення жирової тканини [145].

### 2.3 Визначення стану гематологічних показників та обміну заліза

У всіх пацієнтів, які включені до дослідження були отримані зразки крові для проведення клінічного аналізу крові, де вміст еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів та еритроцитарні індекси (MCV, MCHC, MCH) визначалися за

допомогою автоматичного гематологічному аналізатора BC – 3000 plus (Shenzhen Mindray BioMedical Electronics Co., Ltd., Китай).

Референтні значення для якого складають: для MCV – 80 фл.-100 фл., MCHC – 300 г/л-380 г/л, MCH – 27 пг-31 пг.

Анемію встановлено за даними ВООЗ – зниження рівня Hb менше 12 г/дл (120 г/л) для невагітних жінок. Ознаки мікроцитозу і гіпохромії за  $MCV \leq 80$  фл,  $MCH \leq 27,5$  пг,  $MCHC \leq 335$  г/л [140].

Ступінь тяжкості анемії визначався відповідно наказу МОЗ України № 709 від 02.11.2015 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії» на підставі зниження концентрації Hb у не вагітних жінок: легкий – 110 г/л-119 г/л, середній – 80 г/л-109 г/л, тяжкий – менше 80 г/л.

Для дослідження показників сироватки крові проводили забір із ліктьової вени зранку, натще в об'ємі 5 мл. Для одержання сироватки крові використовувалися вакуумні пробірки. Кров витримували протягом 30 хвилин за температури 25<sup>0</sup>С до повного її згортання. Потім центрифугували зі швидкістю 3000 об/хв протягом 12 хвилин і відбирали сироватку крові в пластикову мікропробірку, об'ємом 1,5 мл. Мікропробірку із сироваткою крові зберігали до аналізу при температурі нижче – 22<sup>0</sup>С, не допускаючи повторного циклу замерзання-відтавання. Забір крові і наступна її обробка проводилися відповідно до інструкції виробника.

Визначення рівня заліза в сироватці крові та ЗЗЗС проводили наборами реагентів ТОВ "СпайнЛаб", Україна на біохімічному аналізаторі Chemray 420 (Китай).

НТЗ проводилося методом розрахунку вміст СЗ поділено на ЗЗЗС крові помножено на 100%.

Залізодефіцитний стан встановлено за наявності рівня СЗ < 11,5 мкмоль/л, ЗЗЗС крові > 72 мкмоль/л, НТЗ < 15% та рівнем феритину  $\leq 12$  нг/мл в сироватці крові.

Оцінювали вміст феритину у плазмі крові методом імуноферментного аналізу (набір ООО «Алкор-Био», Російська Федерація) відповідно до інструкції виробника. У наборі ІФА-феритин застосовано «сендвіч»-варіант твердофазного ІФА. Використані дві різні серії моноклональних антитіла з різною епітопною специфічністю до феритину. Одне з моноклональних антитіл іммобілізоване на твердій фазі (внутрішня поверхня лунок), друге кон'юговано з пероксидазою хрому. У лунках тест-системи, при додаванні досліджуваного зразка і анти-феритин-пероксидази, яка кон'югована до другого антитіла, під час інкубації одночасно відбувається іммобілізація феритину, що міститься в досліджуваному зразку, і зв'язування його з кон'югатою.

При видаленні вмісту з лунок і промиванні відбувається видалення надлишку анти-феритин-пероксидази, не зв'язаної з іммобілізованим в ході інкубації феритином. Під час інкубації з тетраметилбензидином відбувається забарвлення розчину в лунках, при чому ступінь забарвлення прямопропорційний кількості феритину в досліджуваному зразку. Це пояснюється тим, що кількість анти-феритин-пероксидази, яка прореагувала в реакції ІФА, є прямо пропорційною кількості феритину в досліджуваному зразку.

Концентрація феритину в досліджуваних зразках розраховується після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі калібрувального графіка.

Важливою молекулою, що регулює обмін заліза є гепсидин, який визначався набором Hepcidin-25 (human), Peptide Enzyme Immunoassay (EIA) Protocols, Peninsula Laboratories, LLC, США. Вимірювали рівень його в сироватці крові, який заснований на твердофазному імуноферментному аналізі за принципом конкурентного зв'язування. На мікротітровальних лунках іммобілізовані поліклональні антитіла проти антигенного сайту молекули гепсидина. Ендогенний гепсидин з зразка пацієнта конкурує з кон'югантом біотинулового гепсидина за зв'язування з іммобілізованими антитілами. Після інкубації

незв'язаний кон'югант видаляється за допомогою промивання. Зв'язаний біотинулований гепсидин детектують по комплексу стрептавідин-пероксидази хрому. Після додавання розчину субстрату інтенсивність фарбування обернено пропорційна концентрації гепсидина в зразку пацієнта.

#### 2.4 Визначення рівня системного запалення методом ІФА

Вивчення запальної відповіді проводили шляхом визначення рівня – ІЛ-6 (набір ЗАТ «Вектор-Бест», Російська Федерація) та високочутливого СРБ (ООО «Хема», Російська Федерація), використовуючи імуноферментні набори для кількісного визначення в біологічних рідинах людини і культуральних середовищах у відповідності до інструкції виробника. Метод полягає у визначенні „вільних” форм цитокінів людини у сироватці методом твердофазного імуноферментного аналізу (метод ELISA). Принцип аналізу - «sandwich»-варіант твердофазного тристадійного (час інкубації - 4 год) або двостадійного (час інкубації - 3,5 год) імуноферментного аналізу на планшетах. Для аналізу потрібно 100 мкл біологічної рідини або культурального супернатанту на одну лунку. Облік результатів - спектрофотометрично на довжині хвилі 450 нм. У всіх наборах хромоген - тетраметілбензідін.

#### 2.5 Молекулярні методи дослідження

Рівень експресії гену ІкВ $\alpha$  визначали в підшкірно жировій клітковині, методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі “реального часу” (Real-time PCR). Матеріал отриманий тонкоголковою аспіраційною пункційною біопсею, зразки зберігали при температурі -70 °С до екстракції РНК. Загальну РНК виділяли з біологічного зразку за допомогою комплекту реагентів «РИБО-золь-В» (AmpliSens, Росія). Для отримання кДНК використовували набір реагентів для проведення реакції оберненої транскрипції (СИНТОЛ, Росія). Реакційна суміш містила: 10 х буфер для оберненої транскрипції, 5 мМ



дезоксинуклеотидтрифосфати, 15 ОД/мл праймера оліго(dT)<sub>15</sub>, 50 од/мкл оберненої транскриптази MMLV-RT, 5 од/ мкл інгібітора РНКаз, 1-2 мкг тотальної РНК та деіонізуючу воду вільну від РНКаз.

Визначення рівня експресії гену ІкВ $\alpha$  проводили методом ПЛР в реальному часі з використанням детектувального ампліфікатора ДТ-Лайт («ДНК-Технология», Росія) в реакційній суміші:

- 10 x Буф для ампліфікації з барвником SYBR Green I;
- 25 мМ хлорид магнію;
- 2,5 мМ дезоксинуклеотидтрифосфатів;
- по 10 пмоль кожного праймера (SibEnzyme, Росія) (табл. 1)
- 2,5 од. ДНК-полімерази Tag;
- 20-50 нг к-ДНК.

Праймери для визначення експресії гену ІкВ $\alpha$  [141]

Ген	Послідовність праймерів
ІкВ $\alpha$	F: 5' - GGC TGA AGA AGG AGC GGC TA - 3' R: 5' - CCA TCT GCT CGT ACT CCT CG -3'
GAPDH	F: 5' - GGC CTC CAA GGA GTA AGA CC - 3' R: 5' - AGG GGA GAT TCA GTG TGG TG - 3'

Режим ампліфікації: 95,0 -5 хвилин – 1 цикл; 62,0 – 40 секунд, 95,0 – 15 секунд – 40 циклів.

В якості референтного гену використовували ген гліцеральдегід-3 фосфат дегідрогенази Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase (GAPDH). Для аналізу даних застосовували відносний Ct метод з розрахунком за формулою:  $2^{-\Delta Ct}$ .

## 2.6 Статистичні методи дослідження

Статистична обробка отриманих даних виповнена за допомогою програмного пакету SPSS 17.0 (StatSoft Inc., США), яка дозволяє проводити параметричний та непараметричний аналіз. Для побудови графічних зображень використано програми GraphPad Prism 5.0 GraphPad Inc., Калифорнія, США та

Microsoft Office Excel, Microsoft Corporation, США. Задля оцінки вірогідності різниці між малими групами також застосовували непарний непараметричний метод аналізу U-критерій Манна-Уїтні. При оцінці динаміки на фоні лікування використовували парний непараметричний метод аналізу критерій Вілкоксона. Для з'ясування взаємозв'язків між показниками застосовували кореляційний аналіз Спірмена. Для аналізу впливу окремих факторів (чинників) на результативний показник застосовували факторіальний аналіз за допомогою методу головних компонент. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**РОЗДІЛ 3**

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМНОГО  
ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ ЖІНОК НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ В  
ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ТА НОРМАЛЬНОЮ МАСОЮ ТІЛА**

3.1 Клініко-імунологічна характеристика жінок з залізодефіцитною анемією та нормальною масою тіла

У відповідності до поставленого першого завдання дослідження нами було сформовано групу жінок з залізодефіцитною анемією та нормальною масою тіла. Жінки, що входили до групи мали вік  $37,1 \pm 9,5$  років та наступні антропометричні дані: зріст –  $1,65 \pm 0,05$  м, маса –  $62,6 \pm 4,69$  кг, ІМТ –  $22,7 \pm 1,33$  кг/м<sup>2</sup> та ОТ –  $68,2 \pm 5,32$  см, ОС –  $94,1 \pm 4,95$  см. Відношення ОТ/ОС склало  $0,72 \pm 0,03$ . Всі показники знаходяться в межах нормальних значень ІМТ за формулою Кетле (Табл. 3.1).

*Таблиця 3.1*

Антропометрична характеристика жінок із ЗДА та нормальною масою тіла

(M±SD)

Показник, одиниця виміру	Референтні значення (межі норми)	Група ЗДА з нормальною масою тіла
Вік, років		$37,1 \pm 9,55$
Зріст, м		$1,65 \pm 0,05$
Маса, кг		$62,6 \pm 4,69$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$18,5-24,9^{[139]}$	$22,7 \pm 1,33$
ОТ, см	до 79 <sup>[142]</sup>	$68,2 \pm 5,32$
ОТ/ ОС	до 0.85 <sup>[142]</sup>	$0,72 \pm 0,03$

Відповідно даних скринінгового обстеження і критеріїв включення, жінки групи ЗДА з нормальною масою тіла мали рівень Нв  $91,6 \pm 8,65$  г/л, СЗ  $7,3 \pm 1,4$  мкмоль/л, НТЗ  $9,8 \pm 2,0$  % та феритину  $3,5 \pm 2,93$  нг/мл, що були значно меншими за показники референтних значень, на противагу, ЗЗЗС  $73,8 \pm 1,3$  мкмоль/л був вищим (Табл.3.2).

Таблиця 3.2

Показники рівня Нв та показників обміну заліза жінок з ЗДА та нормальною масою тіла (M $\pm$ SD)

Показник, одиниця виміру	Референтні значення	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла	Достовірність розбіжностей, p
Нв, г/л	120-140 <sup>[143]</sup>	$91,6 \pm 8,65$	< 0,05
Fe <sup>3+</sup> , мкмоль/л	13- 30,4 <sup>[144]</sup>	$7,3 \pm 1,4$	< 0,05
ЗЗЗС, мкмоль/л	30-72 <sup>[144]</sup>	$73,8 \pm 1,3$	< 0,05
НТЗ, %	15-50 <sup>[144]</sup>	$9,8 \pm 2,0$	< 0,05
Феритин, нг/мл	12 – 150 <sup>[144]</sup>	$3,5 \pm 2,93$	< 0,05

Всім жінкам проведений огляд гінеколога. Органічних патологічних змін внутрішніх статевих органів на момент обстеження не було виявлено.

Проведено ендоскопічні та/або рентгенологічні обстеження де виключено виразково-запальні зміни слизової оболонки шлунково-кишкового тракту на момент дослідження.

Також для виключення супутньої патології у всіх жінок групи нами виконано аналіз крові з визначення рівня основних біохімічних показників (Табл.3.3). Як надано в таблиці, активність ферментів складала: АЛТ –  $17,3 \pm 3,8$  Од/л, АСТ –  $21,0 \pm 3,5$  Од/л, загального білірубину –  $15,2 \pm 2,3$  мкмоль /л, концентрація загального білку –  $72,5 \pm 4,4$  г/л та креатиніну –  $78,0 \pm 8,4$  мкмоль /л, всі показники перебували в межах референтних значень.

Таблиця 3.3

Біохімічні показники функції печінки та нирок у жінок з ЗДА та нормальною масою тіла (M±SD)

Показник, одиниця виміру	Референтні значення	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла	Достовірність розбіжностей, p
АЛТ, Од/л	7 – 35 <sup>[144]</sup>	17,3±3,8	> 0,05
АСТ, Од/л	7 – 34 <sup>[144]</sup>	21,0±3,5	> 0,05
Загальний білірубін, мкмоль /л	5 – 21 <sup>[144]</sup>	15,2±2,3	> 0,05
Загальний білок, г/л	60 - 90 <sup>[144]</sup>	72,5±4,4	> 0,05
Креатинін, мкмоль /л	53-97 <sup>[144]</sup>	78,0±8,4	> 0,05

Після формування групи проводився аналіз отриманих даних у відповідності до карти обстежування пацієнта, для висвітлення послідуєчих завдань дослідження.

В першу чергу проводився аналіз загально - клінічного обстеження. Нами виявлено, що скарги на анемічний синдром (загальна слабкість, голово кружіння, нестача повітря, задишка, серцебиття) проявлялися, як превалюючі, в 70% хворих. В 30% хворих жінок домінували скарги сидоропенічного синдрому (відчуття утрудненого ковтання, спотворення смаку або нюху, випадіння волосся, розшарування або стоншення нігтів, порушення емоційної та інтелектуальної сфери).

Переважаючим фактором виникнення ЗДА були гінекологічні крововтрати, що склали 50%, це надмірні рясні менструальні кровотечі, без ознак органічних вражень внутрішніх статевих органів жінок. Патологія шлунково-кишкового тракту з епізодами кровотеч з гемороїдальних вузлів складала 20%. В 20% випадках із-за підвищеної потреби організму в залізі при зайнятті фізичним вихованням та спортом, за наявності анемії після пологів. Вагітність та пологи до трирічного терміну мали 40% хворих жінок.

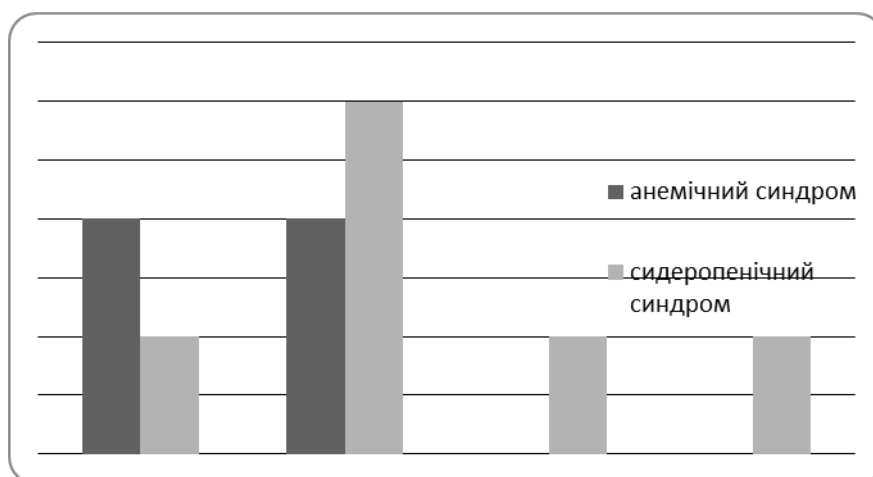


Рисунок 3.1 Тривалість анемії у жінок з ЗДА та нормальною масою тіла.

При аналізі тривалості анемії було встановлено, що жінки, які скаржилися переважно на анемічний синдром мали анемію до року. При тривалості анемії більше 3 річного терміну основою скарг були симптоми сидеропенії (Рис. 3.1). Спадковість у групі залізодефіцитна анемія без ожиріння не простежувалася.

Також проводили аналіз даних фізикальних методів обстеження згідно карт спостереження, встановлено, що у групі залізодефіцитна анемія без ожиріння відсутнє превалювання лише симптомів патогномонічних для анемії.

Наступним етапом проводилося визначення ЯЖ за оцінкою результатів цілеспрямованого опитування стандартизованим неспецифічним опитувальником SF-36, який заповнювався хворими самостійно.

Для порівняння ЯЖ у групі ЗДА з нормальною масою тіла було додатково сформовано групу з нормальною масою тіла без ЗДА.

По результатам аналізу даних наявна значима розбіжність між показниками ЯЖ жінок у групі залізодефіцитна анемія без ожиріння та жінками без ознак дефіциту заліза по всім шкалам. Зниження значення спостерігалось по шкалам: ФРФ на 39%, ЗСЗ на 34% та Ж на 36%. Дещо менше відрізняються показники психологічного компонента здоров'я з відповідними шкалами: РФ на 28%, СФ на 24% та ПЗ на 26% (Табл.3.4).

Таблиця 3.4

Результати анкетування жінок хворих на ЗДА з нормальною масою (M±SD)

Показник ЯЖ	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла	Група з нормальною масою тіла без залізодефіцитної анемії	Достовірність розбіжностей, p
Фізичне функціонування	69,4 ±3,7	95,2±3,8	< 0,05
Рольове фізичне функціонування	58,7 ±4,8	94,7±8,3	< 0,05
Інтенсивність болю	82,6 ±4,0	93,1±8,7	< 0,05
Загальний стан здоров'я	54,8± 6,3	80,7±7,0	< 0,05
Життєздатність	53,6 ±5 ,4	78,1±9,6	< 0,05
Соціальне функціонування	63,5± 6,4	94,6±5,5	< 0,05
Рольове емоційне функціонування	61,4 ±3,2	91,7±6,2	< 0,05
Психологічне здоров'я	62,8 ±5,1	85,1±7,7	< 0,05

Потім було проведено аналіз показників гемограми жінок з ЗДА та нормальною масою тіла, де виявлено, що рівень еритроцитів не мав відхилень від референтних значень.

Показники лейкоцитів та тромбоцитів відповідно до критеріїв включення в дослідження мали рівень в межах референтних значень. В подальшому, як показники дослідження, не аналізувалися.

На противагу цьому при розрахунках еритроцитарних індексів (MCV, MCHC, MCH) у групі залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла порівняно

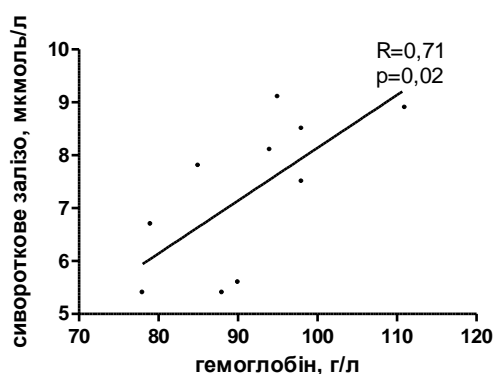
з показниками референтних значень були значно меншими та зміни характерні для мікроцитарної ( $MCV > 80$  фл.), гіпохромної ( $MCH > 27$  г/л,  $MCHC > 325$  г/л) анемії (Табл.3.5).

Таблиця 3.5

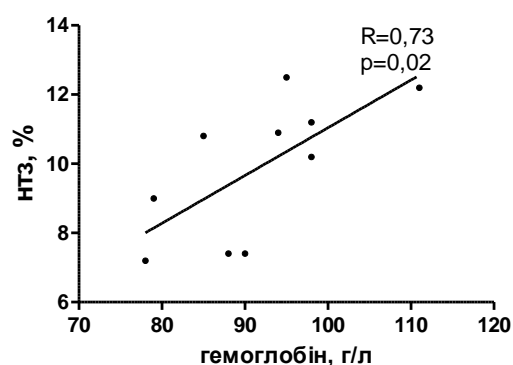
Показники гемограми жінок з ЗДА та нормальною масою тіла ( $M \pm SD$ )

Показник, одиниця виміру	Референтні значення <sup>[144]</sup>	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла	Достовірність розбіжностей, p
Лейкоцити, $10^9$ /л	4-9	$5,4 \pm 1,2$	$> 0,05$
Тромбоцити, $10^9$ /л	150-400	$269 \pm 39,5$	$> 0,05$
Еритроцити, $10^{12}$ /л	3,8-4,8	$4,0 \pm 0,2$	$> 0,05$
MCV, фл	80-100	$72,0 \pm 4,8$	$< 0,05$
MCHC, г/л	325-356	$316,3 \pm 15,8$	$< 0,05$
MCH, г/л	27-34	$22,7 \pm 1,83$	$< 0,05$

У даній групі також був проведений кореляційний аналіз показників гемограми та обміну заліза.



А.



Б.

Рисунок 3.2 Взаємозв'язки між рівнем Нб та показниками обміну заліза у жінок з ЗДА та нормальною масою тіла.

А - між гемоглобіном та рівнем сироваткового заліза

Б - між гемоглобіном та насиченням трансферину залізом



Встановлені наступні кореляційні зв'язки: Hb – СЗ ( $R=0,71$ ,  $p=0,02$ ); Hb – ЗЗЗС ( $R=0,04$ ,  $p=0,83$ ); Hb – НТЗ ( $R=0,73$ ,  $p=0,02$ ); Hb – феритин ( $R=0,19$ ,  $p=0,58$ ). Виявлено достовірний позитивний зв'язок між рівнями Hb та СЗ, НТЗ (Рис. 3.2).

Наступним етапом дослідження було визначення показників системного запалення та рівня гепсидину у групі жінок з залізодефіцитною анемією та нормальною масою.

Встановлено, що рівень в крові СРБ –  $5,0 \pm 1,82$  мг/мл та ІЛ-6 –  $0,9 \pm 0,71$  пг/мл перебував в межах своїх референтних значень.

Середня концентрація гепсидину була недостовірно вища при порівнянні з референтним значенням (Табл.3.6).

Таблиця 3.6

Показники маркерів запалення та рівня гепсидину у жінок з ЗДА та нормальною масою ( $M \pm SD$ )

Показник, одиниця виміру	Референтні Значення	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла	Достовірність розбіжностей, р
Гепсидин, нг/мл	0,02 -25	$25,4 \pm 8,6$	$> 0,05$
СРБ, мг/мл	0-5	$5,0 \pm 1,8$	$> 0,05$
ІЛ-6, пг/мл	0-10	$0,9 \pm 0,7$	$> 0,05$

При проведенні кореляційного аналізу цих маркерів запалення та показників обміну заліза, нами не виявлено значимих взаємозв'язків: СРБ – гепсидин ( $R=0,18$ ,  $p=0,6$ ); СРБ – феритин ( $R=-0,13$ ,  $p=0,7$ ); ІЛ-6 – гепсидин ( $R=-0,1$ ,  $p=0,7$ ); ІЛ-6 – феритин ( $R=0,15$ ,  $p=0,65$ ); ІЛ-6 – СРБ ( $R=0,11$ ,  $p=0,7$ ). Напротивагу цьому відзначили значимий вірогідний негативний взаємозв'язок між рівнем гепсидину та феритину ( $R=-0,86$ ,  $p=0,001$ ) (Рис. 3.3).

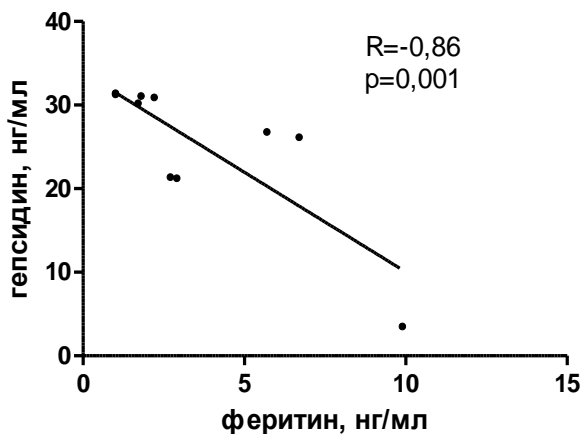


Рисунок 3.3 Графік взаємозв'язку між рівнем гепсидину та феритину у жінок з ЗДА та нормальною масою

Крім того, нами у групі жінок залізодефіцитна анемія з нормальною масою була визначена експресія ІкВ $\alpha$  підшкірно-жирової тканини методом тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії. Встановлено, що рівень експресія ІкВ $\alpha$  становив  $0,03 \pm 0,019 2^{-\Delta ct}$ .

При пошуку взаємозв'язку з основними показниками обміну заліза, гемограми та маркерами запалення, нами не виявлено значимих взаємозв'язків: ІкВ $\alpha$  – гепсидин ( $R=0,18$ ,  $p=0,6$ ); ІкВ $\alpha$  – феритин ( $R=-0,33$ ,  $p=0,34$ ); ІкВ $\alpha$  – СЗ ( $R=-0,53$ ,  $p=0,11$ ); ІкВ $\alpha$  – СРБ ( $R=-0,12$ ,  $p=0,86$ ); ІкВ $\alpha$  – ІЛ-6 ( $R=-0,33$ ,  $p=0,34$ ), окрім значимого негативного кореляційного зв'язку між експресією інгібітора ІкВ $\alpha$  та концентрацією Нв (Рис. 3.4).

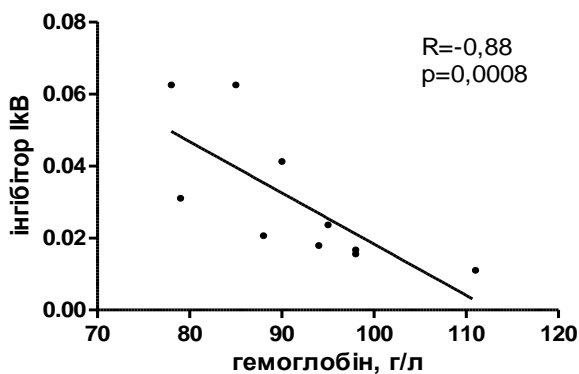


Рисунок 3.4 Кореляційний зв'язок між експресією ІкВ $\alpha$  та рівнем Нв

Також було проведено пошук взаємозв'язку між показниками гемограми і обміну заліза, маркерами запалення та ІМТ. Встановлена, відсутність значимих зв'язків між основними лабораторними показниками у групі жінок із залізодефіцитною анемією та нормальною масою тіла (Табл.3.7).

Таблиця 3.7

Кореляційні зв'язки між ІМТ та лабораторними даними у групі залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла

Показник	ІМТ	
	R	p
Еритроцити, $10^9/\text{л}$	0,33	> 0,05
Нв, г/л	0,098	> 0,05
СЗ, мкмоль/л	0,38	> 0,05
ЗЗЗС, ммоль/л	-0,40	> 0,05
НТЗ, %	0,41	> 0,05
Феритин, нг/мл	- 0,14	> 0,05
Гепсидин, нг/мл	-0,12	> 0,05
СРБ, мг/мл	0,42	> 0,05
ІЛ-6, пг/мл	0,27	> 0,05
Експресія ІкВа підшкірно жирової тканини, $2^{-\Delta\text{ct}}$	0,11	> 0,05

Додатково проведений факторіальний аналіз за допомогою методу головних компонент із 13 досліджуваних показників у хворих на ЗДА з нормальною масою тіла дозволив виділити 5 основних компонент, що мали найбільший вплив у обстежуваних жінок. Перша компонента формувалася рівнем сироваткового заліза, НТЗ, Нв з середньою концентрацією Нв в об'ємі еритроцитів та середнім вмістом Нв в еритроциті. Друга компонента – показниками ІМТ, маси тіла, відношенням ОТ до ОС та рівнем експресії гену ІкВа. Третя компонента лише

відношенням ОТ до ОС. В четвертій та п'ятій компоненті не вірогідні внески (Таб.3.8).

Таблиця 3.8

Головні компоненти за факторіальним аналізом у хворих на ЗДА з нормальною масою тіла.

Показник	Компонента				
	1	2	3	4	5
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	,477	,578	,465	,203	-,214
ОТ/ОС	,325	,669	,634	,026	-,128
Маса, кг	,521	,626	-,440	,109	-,201
Нь, г/л	,931	-,175	-,098	,167	,039
МСНС, г/л	,779	-,042	,193	-,060	-,426
МСН, фл	,728	-,144	-,484	,265	,069
СРБ, мг/мл	,167	,501	-,319	<u>,515</u>	,245
ІЛ-6, пг/мл	,372	,157	-,427	-,476	-,346
Гепсидин, нг/мл	-,106	,722	-,348	-,297	,452
Феритин, нг/мл	,203	-,785	,334	,313	,093
СЗ, мкмоль/л	,809	-,056	,328	-,258	,391
НТЗ, %	,812	,001	,320	-,248	,408
ІкВ $\alpha$ , 2 <sup>-<math>\Delta</math>Ct</sup>	-,699	,544	,399	,129	,024

Примітка: Повне пояснення дисперсії наведене в додатку В (Таб. А1)

Таким чином, використовуючи достатньо широкий спектр показників метаболізму заліза та рівень Нь, їх взаємозв'язок у групі жінок нашого дослідження з нормальною масою тіла встановлена абсолютна ЗДА.

СРБ у групі жінок з ЗДА та нормальною масою тіла мав вищий рівень за референтні значення, на противагу ІЛ-6.

У цій групі жінок також встановлений значимий негативний кореляційний зв'язок залежність експресії інгібітора ІкВ $\alpha$  підшкірно-жирової тканини та рівня Нь.

Наявність у жінок ЗДА є значущим чинником, що визначає зниження якості життя, більшою мірою в фізичному аспекті при відсутності суттєвого впливу на психо-соціальні компоненти здоров'я.

### 3.2 Клініко-імунологічна особливість жінок з залізодефіцитною анемією в поєднанні з ожирінням

У відповідності до поставленого першого завдання дослідження нами було сформовано групу жінок з ЗДА та ожирінням, які мали вік  $40,3 \pm 7,59$  років з антропометричними даними: зріст –  $1,66 \pm 0,04$  м, маса –  $86,8 \pm 5,74$  кг, що відповідно складає ІМТ –  $31,1 \pm 0,97$  та ОТ –  $102,5 \pm 4,78$  см з ОС –  $115,9 \pm 4,88$  см. Відношення ОТ/ОС склало  $0,88 \pm 0,03$ .

Додатково була сформована група порівняння – група жінок з ожиріння без ЗДА. Жінки, що входили сюди мали вік  $42,1 \pm 8,55$  років з антропометричними даними: зріст –  $1,67 \pm 0,03$  м, маса –  $90,2 \pm 3,58$  кг, що відповідно складає ІМТ –  $32,0 \pm 1,21$  та ОТ –  $103,6 \pm 5,4$  см з ОС –  $116,5 \pm 5,2$  см. Відношення ОТ/ОС склало  $0,89 \pm 0,02$ .

Аналіз величини співвідношення ОТ/ОС виявив, що жінки обох груп мали абдомінальний тип відкладення жирової тканини.

При порівнянні всіх груп дослідження встановлено, що жінки групи ЗДА з ожирінням і групи з ожирінням без ЗДА мали підвищену масу тіла та мали статистично більші показники ІМТ, ОТ, ОС ( $p < 0,05$ ) ніж група ЗДА з нормальною масою тіла (Табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Антропометрична характеристика жінок хворих на ожиріння з та без ЗДА у порівнянні з жінками з ЗДА та нормальною масою тіла (M±SD)

Показник, одиниця виміру	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла, (n = 10)	Група з ожирінням без залізодефіцитної анемії, (n = 10)	Група залізодефіцитна анемія та ожиріння, (n = 30)
Вік, років	37,1 ±9,55	42,1±8,55 p <sub>1</sub> >0,05	40,3±7,59 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Зріст, м	1,65± 0,05	1,67± 0,03 p <sub>1</sub> >0,05	1,66 ±0,04 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Маса, кг	62,6 ±4,69	90,2±3,58 p <sub>1</sub> <0,05	86,8± 5,74 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,7 ±1,33	32,0±1,21 p <sub>1</sub> <0,05	31,1±0,97 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
ОТ,см	68,2±5,32	103,6±5,41 p <sub>1</sub> <0,05	102,5±4,78 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
ОС,см	94,1±4,95	116,5±5,20 p <sub>1</sub> <0,05	115,9±4,88 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
ОТ/ОС	0,72±0,03	0,88±0,02 p <sub>1</sub> <0,05	0,88±0,03 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05

Примітки:

1. p<sub>1</sub> - достовірна розбіжність від групи залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла,

2. p<sub>2</sub> - достовірна розбіжність від групи ожирінням без залізодефіцитної анемії.

Послідуючим етапом для висвітлення завдань було проведення загально – клінічного обстеження груп жінок з ожирінням та порівняння з групою жінок з

ЗДА та нормальною масою тіла. Встановлено, що скарги на анемічний синдром у групі залізодефіцитна анемія з ожирінням переважали на 9% у порівнянні з жінками у групі залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла. Та відповідно ж настільки менший відсоток хворих жінок в яких домінуючі були скарги на сидеропенічний синдром (відчуття утрудненого ковтання, спотворення смаку або нюху, випадіння волосся, розшарування або стоншення нігтів, порушення емоційної та інтелектуальної сфери) в порівнянні з групою з нормальною масою (Рис. 3.5).

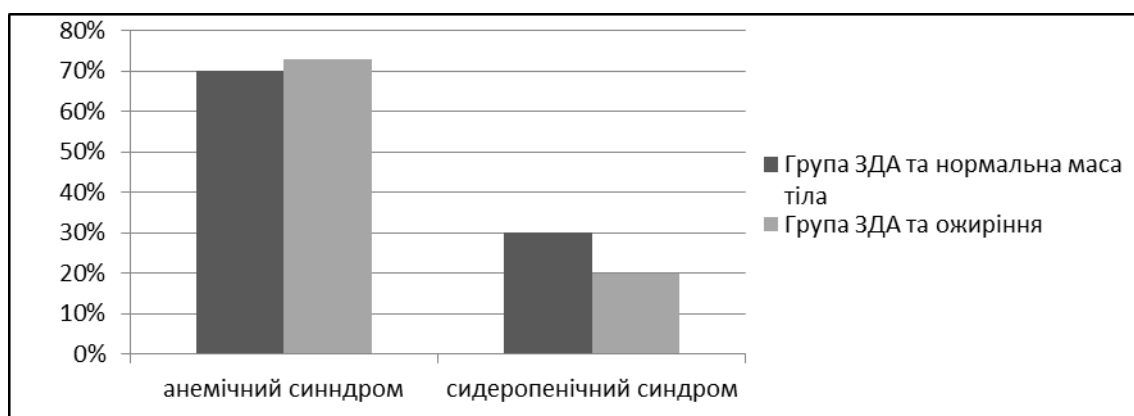


Рисунок 3.5 Синдромна структура скарг у жінок з ЗДА з ожирінням у порівнянні з жінками з ЗДА та нормальною масою тіла

Всім жінкам проведений огляд гінеколога. Органічних патологічних змін внутрішніх статевих органів на момент обстеження не було виявлено.

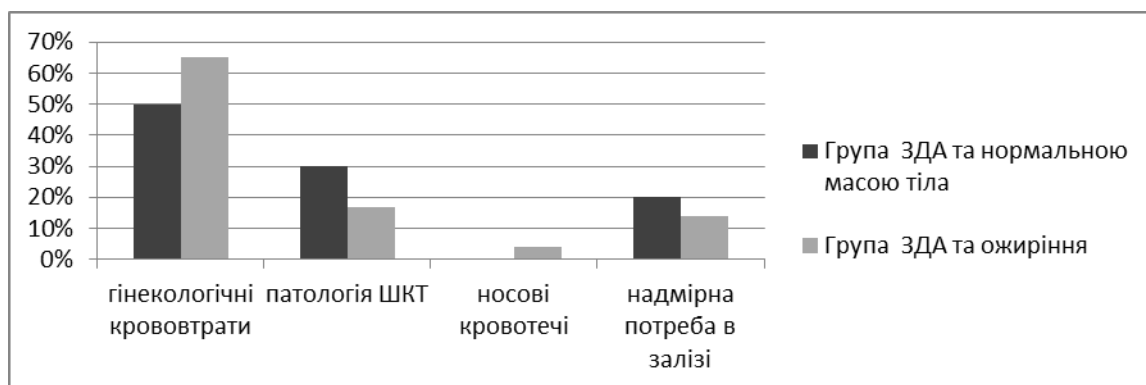


Рисунок 3.6 Порівняльна характеристика за факторами ризику виникнення залізодефіцитної анемії у жінок хворих на ожиріння з ЗДА у порівнянні з жінками з ЗДА та нормальною масою тіла

При аналізі анамнестичних даних та скринінгового обстеження нами виявлено, що в групі ЗДА та ожиріння фактором ризику виникнення анемії з приводу гінекологічної крововтрати значимо вища ніж у групі ЗДА з нормальною масою тіла. На противагу цьому патології шлунково-кишкового тракту з епізодами кровотеч вища у групі жінок з нормальною масою. Фактори ризику за надмірної потреби в залізі майже на одному рівні груп порівняння (Рис. 3.6).

Таблиця 3.10

Деякі біохімічні показники у жінок з ожирінням з та без ЗДА (M±SD)

Показник, одиниця виміру	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла, (n = 10)	Група з ожирінням без залізодефіцитної анемії, (n = 10)	Група залізодефіцитна анемія та ожиріння, (n = 30)
АЛТ, Од/л	17,3±3,8	19,1±4,4 p <sub>1</sub> >0,05	17,3±3,8 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
АСТ, Од/л	21,0±3,5	14,9±4,0 p <sub>1</sub> >0,05	21,0±3,5 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Загальний білірубін, мкмоль/л	15,2±2,3	16,0±2,1 p <sub>1</sub> >0,05	15,2±2,3 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Загальний білок, г/л	72,5±4,4	73,2±4,1 p <sub>1</sub> >0,05	72,5±4,4 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Креатинін, мкмоль/л	78,0±8,4	80,0±8,9 p <sub>1</sub> >0,05	78,0±8,4 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05

Примітки:

1. p<sub>1</sub> - достовірна розбіжність від групи залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла,
2. p<sub>2</sub> - достовірна розбіжність від групи ожирінням без залізодефіцитної анемії.



Для виключення значимої супутньої патології у всіх груп жінок нами виконано аналіз крові з визначення рівня основних біохімічних показників. Як надано в таблиці, активність ферментів складала: АЛТ –  $17,3 \pm 3,8$  Од/л та  $19,1 \pm 4,4$  Од/л, АСТ –  $21,0 \pm 3,5$  Од/л та  $14,9 \pm 4,0$  Од/л, загального білірубіну –  $15,2 \pm 2,3$  мкмоль/л та  $16,0 \pm 2,1$  мкмоль/л, концентрація загального білку –  $72,5 \pm 4,4$  г/л та  $73,2 \pm 4,1$  г/л, креатиніну –  $78,0 \pm 8,4$  мкмоль /л та  $80,0 \pm 8,9$  мкмоль /л (відповідно група ЗДА з ожирінням та група з ожирінням без ЗДА), всі показники перебували в межах референтних значень (Табл. 3.10).

У групі жінок ЗДА з ожирінням додатково проведено ендоскопічні та/або рентгенологічні обстеження, де було виключено виразково-запальні зміни слизової оболонки шлунково-кишкового тракту на момент дослідження (Рис 3.7).

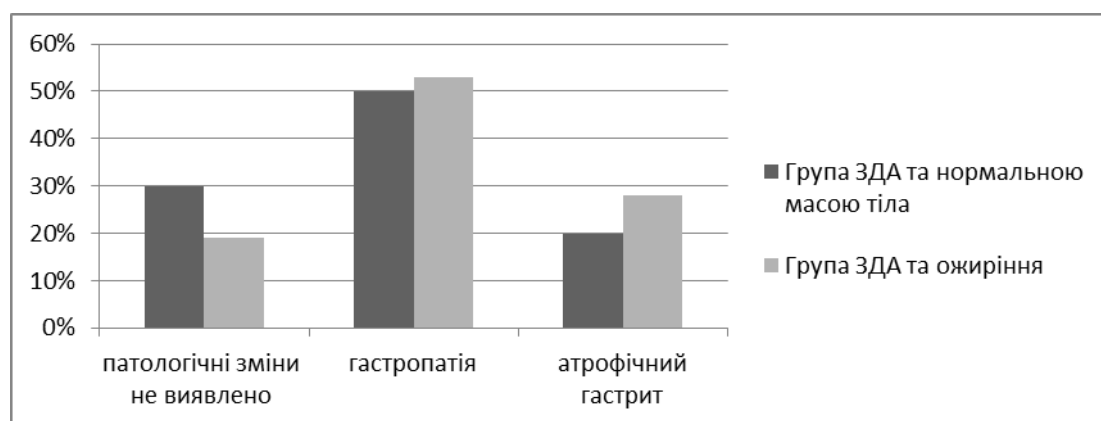


Рисунок 3.7 Показники змін слизової оболонки шлунка у жінок хворих на ЗДА з ожиріння та ЗДА з нормальною масою тіла

Крім того було проведено визначення ЯЖ, де спостерігалось зниження показників фізичної активності (шкали ФФ, РФФ, Ж) у хворих жінок на ЗДА в поєднанні з ожирінням, що відображалось в обмеженні життєдіяльності хворих, з труднощами виконання обов'язкових повсякденних фізичних навантажень, підвищеної втомлюваності, відчуття нестачі енергії для повноцінної життєдіяльності. Також у пацієнтів основної групи спостерігалися вірогідно нижчі показники за шкалою ЗСЗ. Ця шкала чутлива до багатьох факторів, але провідним чинником у цьому зв'язку постає суб'єктивне сприйняття факту

хвороби. За іншими шкалами вірогідних розбіжностей між групами обстежених хворих на ЗДА виявлено не було (Табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Результати анкетування SF-36 хворих жінок на ожиріння з ЗДА у порівнянні з жінками з ЗДА та нормальною масою тіла (M±SD)

Показник якості життя	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла, (n = 10)	Група залізодефіцитна анемія та ожиріння, (n = 30)	Достовірність розбіжностей, p
Фізичне функціонування	69,4 ±3,7	59,2±3,8	<0,05
Рольове фізичне функціонування	58,7 ±4,8	52,6± 5,1	<0,05
Інтенсивність болю	82,6 ±4,0	79,2± 5,7	>0,05
Загальний стан здоров'я	54,8± 6,3	48,1 ±5,1	<0,05
Життєздатність	53,6 ±5 ,4	46,1± 6,8	<0,05
Соціальне функціонування	63,5± 6,4	58,5 ±4,0	>0,05
Рольове емоційне функціонування	61,4 ±3,2	57,7 ±5,7	>0,05
Психологічне здоров'я	62,8 ±5,1	60,9 ±6,9	>0,05

Також нами було проведено аналіз стану гематологічних показників хворих жінок порівнянням показників рівня еритроцитів та Hb з еритроцитарними індексами. Встановлено, що рівень еритроцитів у всіх групах не мав статистичної

розбіжності. На противагу цьому рівень Нб та показники MCV, MCHC, MCH у групах жінок хворих на ЗДА з нормальною масою тіла та з ожирінням порівняно з групою без ЗДА були значно меншими ( $p < 0,05$ ) та мали між собою не значимі розбіжності щодо цих параметрів ( $p > 0,05$ ) (Табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Показники гемограми досліджуваних груп жінок хворих на ожиріння з та без ЗДА у порівнянні з жінками ( $M \pm SD$ )

Показник, одиниця виміру	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла, (n = 10)	Група з ожирінням без залізодефіцитної анемії, (n = 10)	Група залізодефіцитна анемія та ожиріння, (n = 30)
Еритроцити, $10^9/\text{л}$	$3,98 \pm 0,26$	$4,3 \pm 0,2$ $p_1 > 0,05$	$4,0 \pm 0,2$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Нб, г/л	$90,4 \pm 10,3$	$129 \pm 3,8$ $p_1 < 0,05$	$91,6 \pm 8,65$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
MCV, фл	$71,6 \pm 5,1$	$88,4 \pm 4,6$ $p_1 < 0,05$	$72,0 \pm 4,8$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
MCHC, г/л	$316,6 \pm 19,42$	$338,9 \pm 6,0$ $p_1 < 0,05$	$316,3 \pm 15,8$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
MCH, г/л	$22,6 \pm 1,95$	$29,9 \pm 1,3$ $p_1 < 0,05$	$22,7 \pm 1,83$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітки:

1.  $p_1$  - достовірна розбіжність від групи залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла,
2.  $p_2$  - достовірна розбіжність від групи ожирінням без залізодефіцитної анемії.

Після проведено порівняння ступеня тяжкості анемії за рівнем Нь у групах хворих жінок на ЗДА. Встановлено, в обох групах переважають жінки хворі на середній ступінь тяжкості анемії, що складає 73,3% у груп з ожирінням та 70% у групі з нормальною масою тіла (Рис.3.8).

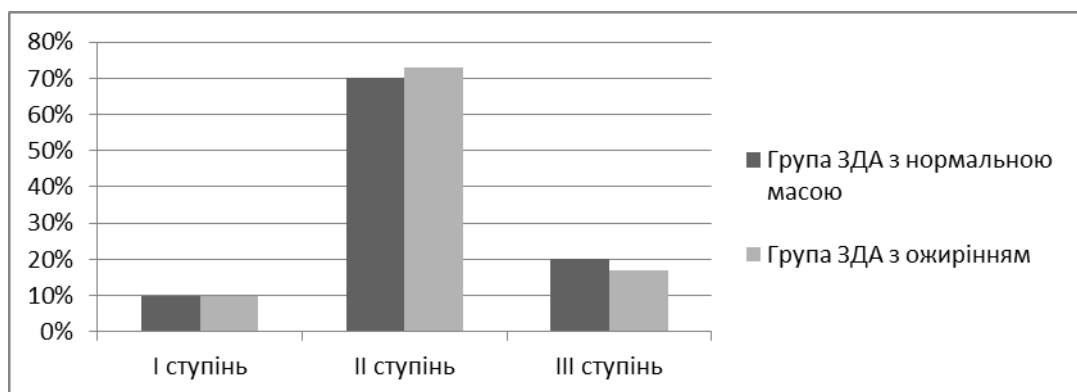


Рисунок 3.8. Розподіл хворих за ступенем тяжкості анемії

Наступним етапом висвітлення поставленого завдання було проведення визначення стану обміну заліза від рівня Нь у групах хворих жінок з ЗДА при порівнянні з групою жінок з ожирінням без ЗДА.

Рівень Нь у групі жінок з ожирінням без ЗДА складав  $129 \pm 3,8$  г/л, СЗ –  $15,3 \pm 2,34$  мкмоль/л, НТЗ –  $25,0 \pm 2,5$  % та феритину –  $29,7 \pm 10,8$  нг/мл, ЗЗЗС –  $61,0 \pm 4,96$  мкмоль/л - всі показники перебували в межах референтних значень. На противагу цьому в нашому дослідженні у групі хворих жінок з ЗДА з ожирінням був рівень Нь  $90,4 \pm 10,3$  г/л, СЗ –  $5,6 \pm 2,38$  мкмоль/л, НТЗ –  $7,7 \pm 3,30$  % та феритину –  $4,7 \pm 2,68$  нг/мл, що були значно меншими за показники референтних значень, а ЗЗЗС –  $74,5 \pm 2,0$  мкмоль/л був вищим, що не мало статистичної відмінності в показниках між групою жінок з ЗДА та нормальною масою (Табл. 3.13).

Гепсидин сироватки крові був вищим у жінок з ЗДА з нормальною масою ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групами жінок з ЗДА з ожирінням та групою з ожирінням без ЗДА, які не мали значимої розбіжності ( $p > 0,05$ ) (Табл.3.13).

Таблиця 3.13

Показники обміну заліза жінок хворих на ожиріння з та без ЗДА у порівнянні з жінками з ЗДА та нормальною масою тіла (M±SD)

Показник, одиниця виміру	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла, (n = 10)	Група з ожирінням без залізодефіцитної анемії, (n = 10)	Група залізодефіцитна анемія та ожиріння, (n = 30)
СЗ, мкмоль/л	7,3±1,4	15,3±2,34 p <sub>1</sub> <0,05	5,6±2,38 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
ЗЗЗС, мкмоль/л	73,8±1,3	61,0±4,96 p <sub>1</sub> <0,05	74,5±2,0 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
НТЗ, %	9,8± 2,0	25,0±2,5 p <sub>1</sub> <0,05	7,7±3,30 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Феритин, нг/мл	3,5±2,93	29,7±10,8 p <sub>1</sub> <0,05	4,7±2,68 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Гепсидин, нг/мл	25,4±8,6	14,4 ± 12,0 p <sub>1</sub> <0,05	16,6 ± 11,9 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05

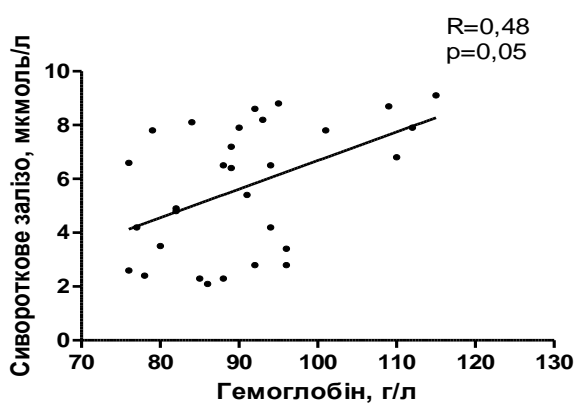
Примітки:

1. p<sub>1</sub> - достовірна розбіжність від групи залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла,
2. p<sub>2</sub> - достовірна розбіжність від групи ожирінням без залізодефіцитної анемії

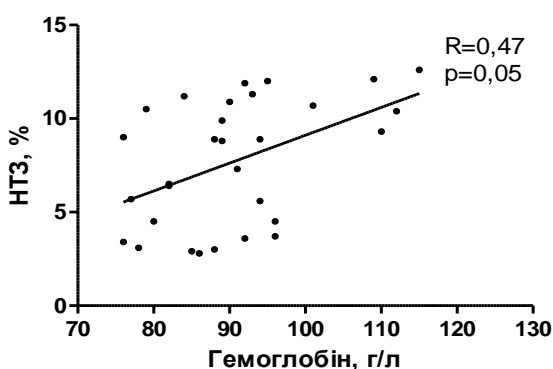
Отже, при порівнянні всіх груп дослідження встановлено, що рівень СЗ, феритину та показник НТЗ у групах жінок хворих на ЗДА з нормальною масою та

з ожирінням порівняно з групою з ожирінням без ЗДА були значно меншими ( $p < 0,05$ ) та мали в порівнянні між собою не значимі розбіжності щодо цих параметрів ( $p > 0,05$ ), на противагу, ЗЗЗС у групах жінок хворих на ЗДА був значно вищим ( $p < 0,05$ ) та мав в порівнянні між собою не значимі розбіжності ( $p > 0,05$ ).

Також у групі жінок ЗДА та ожиріння був проведений кореляційний аналіз цих показників з гемоглобіном. Встановлені наступні кореляційні зв'язки: Нь – СЗ ( $R=0,48$ ,  $p=0,05$ ); Нь – ЗЗЗС ( $R=-0,31$ ,  $p=0,08$ ); Нь – НТЗ ( $R=0,47$ ,  $p=0,05$ ); Нь – феритин ( $R=0,08$ ,  $p=0,64$ ); Нь – гепсидин ( $R=-0,23$ ,  $p=0,20$ ). Виявлено достовірний позитивний зв'язок між рівнями Нь та СЗ, НТЗ (Рис. 3.9).



А.



Б.

Рисунок 3.9 Взаємозв'язки між рівнем Нь та показниками обміну заліза у жінок з ЗДА та ожирінням.

А - між гемоглобіном та рівнем сироваткового заліза

Б - між гемоглобіном та насиченням трансферину залізом

При аналізі взаємозв'язків у групі жінок хворих на ЗДА наявний взаємозв'язок між Hb та рівнем СЗ та НТЗ, подібний кореляційний зв'язок спостерігався і в групі жінок з ЗДА та нормальною масою тіла: Hb – СЗ ( $R=0,71$ ,  $p=0,02$ ), Hb – НТЗ ( $R=0,73$ ,  $p=0,02$ ), але з більш вираженою силою.

На противагу цьому у групі хворих на ожиріння без ЗДА кореляційні зв'язки не знайдено: Hb – СЗ ( $R=0,28$ ,  $p=0,35$ ); Hb – ЗЗС ( $R=0,51$ ,  $p=0,14$ ); Hb – НТЗ ( $R=0,37$ ,  $p=0,29$ ); Hb – феритин ( $R=0,06$ ,  $p=0,85$ ); Hb – гепсидин ( $R=0,5$ ,  $p=0,13$ ).

Після визначення особливостей даних гемограми та обміну заліза між групами хворих жінок на ЗДА нами проведений кореляційний аналіз у групі ЗДА та ожиріння за цими показниками та ІМТ. Встановлено, значимий позитивний зв'язок лише із білком феритином ( $R=0,36$ ,  $p=0,04$ ) (Рис. 3.10), за іншими показниками зв'язку значимого не виявлено: ІМТ – Hb ( $R=0,14$ ,  $p=0,93$ ); ІМТ – СЗ ( $R=0,07$ ,  $p=0,70$ ); ІМТ – ЗЗС ( $R=-0,31$ ,  $p=0,08$ ); ІМТ – НТЗ ( $R=0,08$ ,  $p=0,67$ ); ІМТ – гепсидин ( $R=-0,11$ ,  $p=0,68$ ), що є відмінністю між групою жінок з ЗДА та нормальною масою тіла, де відсутній значимий зв'язок між усіма цими лабораторними показниками.

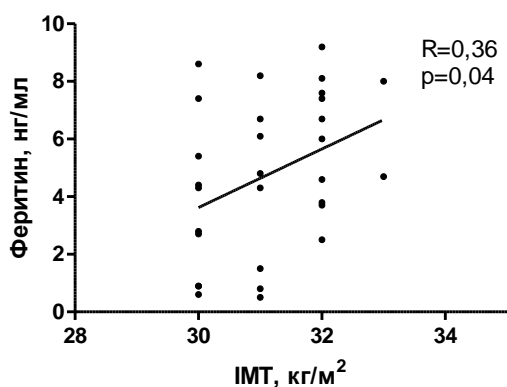
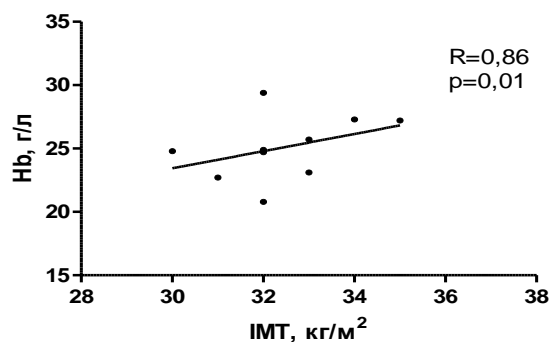


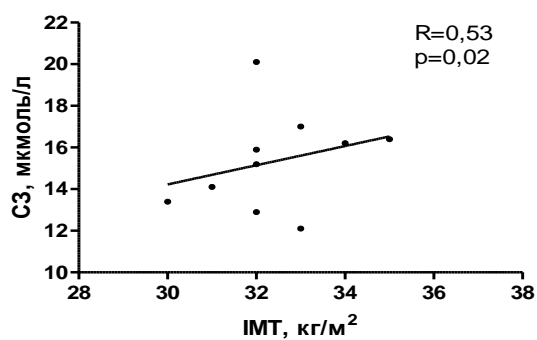
Рисунок 3.10 Графік взаємозв'язку між рівнем ІМТ та феритину у жінок з ЗДА та ожирінням

Для подальшого порівняння проведено аналіз взаємозв'язку ІМТ з гематологічними даними та обміном заліза у групі лише з ожирінням. Виявлено, що у жінок в яких відсутні лабораторні ознаки залізодефіциту й відсутній позитивний кореляційний зв'язок із феритином ( $R=-0,21$ ,  $p=0,55$ ), але наявний

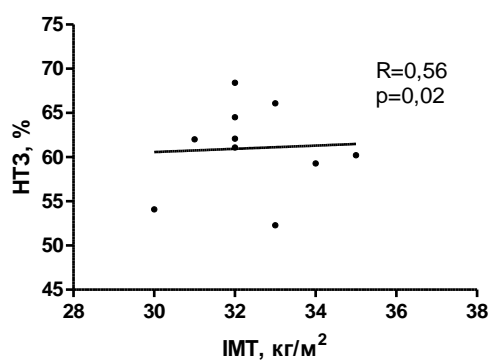
значний позитивний із Нб ( $R=0,86$ ,  $p=0,01$ ), СЗ ( $R=0,53$ ,  $p=0,04$ ), НТЗ ( $R=0,56$ ,  $p=0,04$ ) (Рис.3.11). При відсутності кореляційного зв'язку з гематокритом ( $R=0,12$ ,  $p=0,51$ ).



А.



Б.



В.

Рисунок 3.11 Взаємозв'язки між рівнем ІМТ та показниками обміну заліза у жінок з ожирінням без ЗДА.

А - між ІМТ та рівнем гемоглобіну

Б - між ІМТ та рівнем сироваткового заліза

В - між ІМТ та насиченням трансферину залізом



Послідуючим етапом висвітлення завдань дослідження було визначення особливостей показників системного запалення у групах жінок хворих на ожиріння з ЗДА та без ЗДА у порівнянні з групою жінок з ЗДА та нормальною масою тіла. При аналізі отриманих даних виявлено, що СРБ був значно вищим у жінок в групі з ожирінням без ЗДА ніж у груп жінок з ЗДА ( $p < 0,05$ ), тим часом групи з ЗДА мали в порівнянні між собою не значимі розбіжності ( $p > 0,05$ ). ІЛ-6 також мав вищий рівень в групі з ожирінням без ЗДА ніж у груп жінок з ЗДА ( $p < 0,05$ ) та на противагу СРБ групи з ЗДА мали значиму розбіжність між собою ( $p < 0,05$ ) (Табл.3.14).

Таблиця 3.14

Показники маркерів запалення жінок хворих на ожиріння з та без ЗДА у порівнянні з жінками з ЗДА та нормальною масою тіла ( $M \pm SD$ )

Показник, одиниця виміру	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла, (n = 10)	Група з ожирінням без залізодефіцитної анемії, (n = 10)	Група залізодефіцитна анемія та ожиріння, (n = 30)
СРБ, мг/мл	5,0±1,82	21,3±12,0 $p_1 < 0,05$	5,8±1,90 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
ІЛ-6, пг/мл	0,9±0,71	2,1±1,4 $p_1 < 0,05$	1,6±0,8 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітки:

1.  $p_1$  - достовірна розбіжність від групи залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла,
2.  $p_2$  - достовірна розбіжність від групи ожирінням без залізодефіцитної анемії

Потім проведено кореляційний аналіз цих показників з ІМТ, де виявлено що у хворих жінок на ЗДА з ожирінням відсутні позитивні зв'язки з маркерами запалення (ІМТ - СРБ –  $R=-0,24$ ,  $p=0,33$ ; ІМТ - ІЛ-6 –  $R=0,23$ ,  $p=0,21$ ), подібний кореляційний зв'язок спостерігався і в групі жінок з ЗДА та нормальною масою тіла (ІМТ - СРБ –  $R=0,42$ ,  $p=0,46$ ; ІМТ - ІЛ-6 –  $R=0,27$ ,  $p=0,34$ ).

На противагу у групі жінок з ожирінням без ЗДА наявні позитивні значимі зв'язки з СРБ (Рис.3.12), але відсутній з ІЛ-6 (ІМТ - ІЛ-6 –  $R=0,27$ ,  $p=0,44$ ).

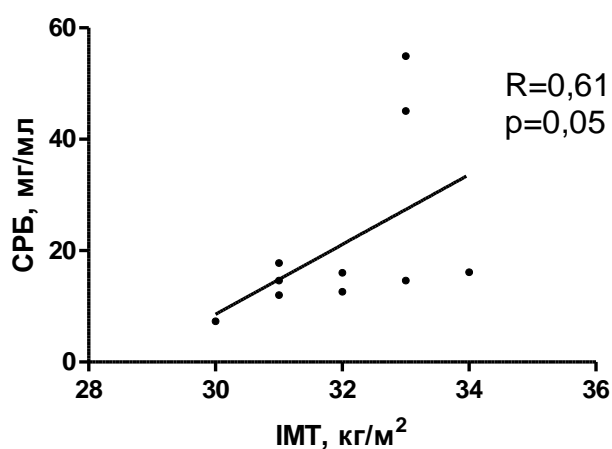


Рисунок 3.12 – Взаємозв'язок між рівнем ІМТ та СРБ у жінок з ожирінням без ЗДА

При пошуку взаємозв'язку з ІМТ, основними показниками обміну заліза, гемограми та маркерами запалення, нами не виявлено значимих кореляційних зв'язків: ІкВ $\alpha$  – гепсидин ( $R=0,18$ ,  $p=0,6$ ); ІкВ $\alpha$  – феритин ( $R=-0,33$ ,  $p=0,34$ ); ІкВ $\alpha$  – СЗ ( $R=-0,53$ ,  $p=0,11$ ); ІкВ $\alpha$  – СРБ ( $R=-0,12$ ,  $p=0,86$ ); ІкВ $\alpha$  - ІЛ-6 ( $R=-0,33$ ,  $p=0,34$ ).

Крім того нами була визначена експресія інгібітора ІкВ $\alpha$  підшкірно жирової тканини, яка може свідчити про активацію NF- $\kappa$ B, у хворих жінок на ЗДА з та без ОЖ в порівнянні з групою жінок з ожирінням та встановлено відсутність значимої розбіжності між групами ( $p<0,05$ ) (Табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Показники експресії ІкВ $\alpha$  жінок хворих на ожиріння з та без ЗДА у порівнянні з жінками з ЗДА та нормальною масою тіла (M $\pm$ SD)

Показник, одиниця виміру	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла, (n = 10)	Група з ожирінням без залізодефіцитної анемії, (n = 10)	Група залізодефіцитна анемія та ожиріння, (n = 30)
Експресія ІкВ $\alpha$ , 2 <sup>-<math>\Delta</math>ct</sup>	0,3 $\pm$ 0,1	0,35 $\pm$ 0,3 p <sub>1</sub> >0,05	0,26 $\pm$ 0,2 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05

Примітки:

1. p<sub>1</sub> - достовірна розбіжність від групи залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла,
2. p<sub>2</sub> - достовірна розбіжність від групи ожирінням без залізодефіцитної анемії

Проведений факторіальний аналіз за допомогою методу головних компонент із 13 досліджуваних показників у 30 хворих на ЗДА в поєднанні з абдомінальною формою аліментарно-конституційного ожиріння дозволив виділити 5 основних компонент, що мали найбільший вплив у обстежуваних жінок. Перша компонента формувалася рівнем сироваткового заліза, НТЗ, Нь з середньою концентрацією Нь в об'ємі еритроцитів та середнім вмістом Нь в еритроциті. Друга компонента – відношення ОТ до ОС. Третя компонента – показники ІМТ, маси та рівнем експресії гену ІкВ $\alpha$ . Четверта та п'ята представлена показником рівнем гепсидином та системного запалення СРБ відповідно (Таб.3.16).

Таблиця 3.16

Головні компоненти за факторіальним аналізом у хворих на ЗДА та ожиріння

Показник	Компонента				
	1	2	3	4	5
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	,245	-,407	,663	,334	,235
ОТ/ОС	-,397	,581	-,074	,251	,370
Маса, кг	,158	-,205	,528	-,438	,590
Нь , г/л	,816	,426	-,054	,170	,034
МСНС, г/л	,619	,468	,069	-,002	,046
МСН, фл	,775	,249	-,018	,447	,045
СРБ, мг/мл	-,264	-,114	-,480	,209	,625
ІЛ-6, пг/мл	-,166	,245	,435	,329	,080
Гепсидин, нг/мл	-,535	-,091	-,239	,528	-,087
Феритин, нг/мл	,140	-,690	,004	,473	-,029
СЗ, мкмоль/л	,817	-,326	-,279	-,046	,023
НТЗ, %	,816	-,326	-,272	-,042	,030
ІкВ $\alpha$ , 2 <sup>-ΔCt</sup>	,008	,058	,745	,138	-,243

Примітка: повне пояснення дисперсії наведене в додатку В (Таб. А2)

Таким чином, при співставленні достатньо широкого спектру лабораторних даних та клінічного обстеження група жінок з ЗДА та ожирінням має значимі клініко-імунологічні особливості на які потрібно впливати в процесі лікуванні.

Рівень феритину у групі жінок з ЗДА та ожирінням має значимо вищий рівень, але нижчий за референтні значення, на противагу гепсидину, рівень якого вищий у жінок з ЗДА та нормальної масою тіла.

У групах ЗДА встановлено значиму розбіжність вмісту СРБ, ІЛ-6 при порівнянні з групою жінок лише з ожирінням та вищим рівнем останнього в групі ЗДА з ожирінням в порівнянні з жінками з нормальною масою, але відсутня значимої розбіжності між групами за рівнем експресії ІкВа.

Наявність у жінок ожиріння є значущим чинником, що визначає зниження якості життя, більшою мірою в фізичному аспекті при відсутності суттєвого впливу на психо-соціальні компоненти здоров'я.

Для ілюстрації наведемо *клінічний приклад 1*:

Хвора Б., 46 років, звернулася 01.04.2016 року зі скаргами на спотворення смаку, випадіння волосся, помірну загальну слабкість, серцебиття, періодичне головокружіння, стоншення нігтів та печіння язика.

З анамнезу відомо, що мала пологи 9 років 10 міс. тому. Анемічний синдром відповідно пред'явленій первинній документації понад 5 років, лікування не проводила. Характер харчування вуглеводний. До звернення хворіла на геморої, есенціальну артеріальну гіпертензію. Анамнез життя: вірусні гепатити, туберкульоз, венеричні захворювання заперечує, травм не було, спадкових генетичних захворювань не згадує. Непереносимості лікарських засобів та алергічних реакцій не було.

Об'єктивно при фізикальному дослідженні встановлено, що жінка має зріст – 169 см., маса – 92 кг., ІМТ – 32. Нормостенік. ОТ – 107 см. Шкіра блідого кольору висипання відсутні. Видимі слизові бліді. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Набряки відсутні. Щитоподібна залоза не збільшена. Дихання при аускультативній везикулярне над всією площею вислуховування. Пульс 92 ударів за хвилину. Артеріальний тиск 136/84 мм.рт.ст. Аускультативно тони ритмічні, ослаблені. Патологічні шуми відсутні. Живіт при пальпації безболісний. Печінка палькується по краю реберної дуги, безболісна. Селезінка не збільшена. Симптом постукування негативний з обох боків. Фізіологічні випорожнення в нормі.

Оглянута гінекологом 30.03.2016р. – органічних змін не виявлено.

Із даних лабораторних методів обстеження (06.04.2016): Клінічний аналіз крові: еритроцити –  $3,84 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , Нь – 90 г/л, MCV – 72.1 фл, MCH – 23.4 г/л, MCHC – 325 г/л, лейкоцити –  $4,3 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцити -  $224 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Біохімічні показники крові: креатинін – 68 мкмоль/л, АЛТ – 23 Од/л, АСТ – 18 Од/л, білірубін загальний – 16,0 мкмоль/л, загальний білок – 71 г/л, сироваткове залізо – 7,9 мкмоль/л, ЗЗЗС – 72,8 мкмоль/л, НТЗ – 10,9 %, феритин – 7,6 нг/мл, гепсидин – 5,0 нг/мл, високочутливий СРБ 5,7 мг/мл, ІЛ-6 2,3 пг/мл.

Рівень експресії ІкВа в підшкірно жировій клітковині  $0,011 2^{-\Delta\text{ct}}$

Дані інструментальних методів дослідження: фіброгастроуденоскопія (5.04.2016р.) – патологічних змін не виявлено. Ознаки анемії. Ректороманоскопія (4.04.2016р.) – внутрішній геморої II ступеня в стадії ремісії. Іригоскопія (4.04.2016р.) – органічних та функціональних змін не виявлено.

Після попереднього клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворому встановлено клінічний діагноз: ЗДА середнього ступеня тяжкості. Аліментарно-конституційне ожиріння I ступеня, абдомінальний тип.

Жінці призначено приймати препарат тардіферон по 1 таблетці через 12 годин за 30 хвилин до вживання їжі.

Матеріали даного розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Nedoborenko VM, Lavrenko AV, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Iron deficiency reduces systemic inflammation in obese women. Wiad Lek. 2018;71(2 cz.II):326-30 *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*
2. Igor P. Kaidashev, MD1, V. Nedoborenko1, T. Mamontova1, L.Vesnina1, and Lawrence Dubuske. Iron Deficiency Reduces Systemic Inflammation in Obese Women. J ALLERGY CLIN IMMUNOL. 2018; 141 (2) AB124 *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тези до друку)*
3. Недоборенко ВМ, Кайдашев ІП. Вплив ожиріння на перебіг залізодефіцитної анемії у жінок та оцінка їх якості життя. Лікарська справа

Врачебное дело. 2019; 4(1152):22-8 (Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)

## РОЗДІЛ 4

### КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ ЖІНОК НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ

4.1 Вплив комплексної терапії на антропометричні та показники якості життя у хворих жінок на залізодефіцитну анемію в поєднанні з ожирінням

У відповідності до останнього поставленого завдання та мети дослідження проведено вивчення впливу кверцетину на гематологічні та імунологічні показники, клінічний перебіг при додаванні його до базисного лікування хворих жінок на ЗДА з ожирінням, як одного з найбільш розповсюдженого представника біофлавоноїдів з потенційною протизапальною активністю.

Для вивчення цього впливу нами на етапі рандомізації були розділені хворі жінки з ЗДА та ожирінням на дві підгрупи: група залізодефіцитна анемія та ожиріння на базисному лікуванні та група залізодефіцитна анемія та ожиріння з додаванням кверцетину. В порівнянні було взято групу хворих жінок з ЗДА та нормальною масою тіла, які перебували лише на базисному лікуванні.

Опираючись на дані попереднього розділу, всім жінкам з ЗДА були проведені загально-клінічні, лабораторні та інструментальні обстеження для виключення значимої супутньої патології та виразково - запальних змін слизової оболонки шлунково-кишкового тракту на момент дослідження.

Розподіл хворих за факторами ризику виникнення анемії, основними показниками гемограми та обміну заліза, ступенем тяжкості анемії показав відсутність значущих відмінностей між групами, що дає можливість їх зіставлення.

При проведенні аналізу груп за антропометричними даними встановлено, що група жінок з ЗДА та ожирінням з додаванням кверцетину мали вік  $40,6 \pm 7,70$  років з антропометричними даними: зріст –  $1,66 \pm 0,05$  м, маса –  $86,0 \pm 6,41$  кг, що відповідно складає ІМТ –  $31,0 \pm 1,0$ . Відношення ОТ/ОС склало  $0,87 \pm 0,02$ .



Жінки, що входили до групи ожиріння з ЗДА та ожирінням на базисному лікуванні мали вік  $40,1 \pm 7,76$  років з антропометричними даними: зріст –  $1,67 \pm 0,04$  м, маса –  $87,6 \pm 5,0$  кг, що відповідно складає ІМТ –  $31,2 \pm 0,96$ . Відношення ОТ/ОС склало  $0,88 \pm 0,03$ .

При порівнянні антропометричних даних жінок груп ЗДА з ожирінням з групою ЗДА та нормальною масою тіла мали статистично більші показники ІМТ та ОТ/ОС ( $p < 0,05$ ). Аналіз величина співвідношення ОТ/ОС виявив, що всі досліджувані хворі цієї групи мали абдомінальний тип відкладення жирової тканини (Табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Антропометрична характеристика груп жінок хворих на ЗДА та ожиріння до та на  $60 \pm 3$  дні лікування ( $M \pm SD$ )

Показник, одиниця виміру	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла на базисному лікуванні, (n=10)		Група залізодефіцитна анемія та ожиріння на базисному лікуванні, (n=15)		Група залізодефіцитна анемія та ожиріння з додаванням кверцетину, (n=15)	
	0 день	60±3 дні	0 день	60±3 дні	0 день	60±3 дні
1	2	3	4	5	6	7
Вік, років	$37,1 \pm 9,55$	$37,1 \pm 9,55$	$40,1 \pm 7,76$ $p_1 > 0,05$	$40,1 \pm 7,76$ $p_1 > 0,05$	$40,6 \pm 7,70$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$40,6 \pm 7,70$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Зріст, м	$1,66 \pm 0,05$	$1,66 \pm 0,05$	$1,67 \pm 0,04$ $p_1 > 0,05$	$1,67 \pm 0,04$ $p_1 > 0,05$	$1,66 \pm 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$1,66 \pm 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Маса, кг	$62,6 \pm 4,69$	$63,0 \pm 4,51$	$87,6 \pm 5,0$ $p_1 < 0,05$	$86,8 \pm 5,2$ $p_1 < 0,05$	$86,0 \pm 6,41$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$86,3 \pm 5,82$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$22,7 \pm 1,33$	$23,0 \pm 1,26$	$31,2 \pm 0,9$ 6 $p_1 < 0,05$	$30,9 \pm 0,9$ 6 $p_1 < 0,05$	$31,0 \pm 1,0$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$31,3 \pm 0,97$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7
ОТ/ОС	0,72±0, 03	0,72±0,04	0,88±0,03 $p_1 < 0,05$	0,87±0,02 $p_1 < 0,05$	0,87±0,02 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,88±0,03 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітка:

1.  $p_1$  – достовірна розбіжність від групи ЗДА з нормальною масою тіла на базисному лікуванні на початку та на  $60 \pm 3$  дні терапії,
2.  $p_2$  – достовірна розбіжність від групи ЗДА та ожиріння на базисному лікуванні на початку та на  $60 \pm 3$  дні терапії.

Після лікування на  $60 \pm 3$  дні не було виявлено змін в антропометричних показниках у групах з ЗДА та ожиріння незважаючи на запропоновані методи модифікації способу життя ( $p > 0,05$ ).

Першочерговим етапом було визначити вплив кверцетину на показники якості життя. Зміни ЯЖ показали що до початку лікування в групах хворих жінок на ЗДА та ожиріння було достовірне зниження в порівнянні з групою жінок з ЗДА з нормальною масою тіла за шкалами: ФФ, РФФ, Ж та ЗСЗ ( $p < 0,05$ ) та мали в порівнянні між собою не значимі розбіжності щодо цих параметрів ( $p > 0,05$ ). Проявами цього було більше обмеження виконання обов'язкових повсякденних фізичних навантажень, підвищеної втомлюваності, відчуття нестачі енергії для повноцінної життєдіяльності. За іншими шкалами вірогідних розбіжностей між групами обстежених хворих на ЗДА виявлено не було (Табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Результати анкетування до лікування та на 60±3 дні лікування (M±SD)

Показник якості життя	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла на базисному лікуванні, (n=10)	Група залізодефіцитна анемія та ожиріння на базисному лікуванні, (n=15)	Група залізодефіцитна анемія та ожиріння з додаванням кверцетину, (n=15)
Фізичне функціонування	69,4 ±3,7	58,4±3,4 p <sub>1</sub> <0,05	60,0±4,3 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> > 0,05
Рольове фізичне функціонування	58,7 ±4,8	51,6±4,5 p <sub>1</sub> <0,05	53,6±5,7 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> > 0,05
Інтенсивність болю	82,6 ±4,0	80,6±4,5 p <sub>1</sub> >0,05	79,9±5,9 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05
Загальний стан здоров'я	54,8± 6,3	48,0±3,7 p <sub>1</sub> <0,05	48,2±4,7 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> > 0,05
Життєздатність	53,6 ±5 ,4	44,7±3,8 p <sub>1</sub> <0,05	47,5±3,5 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> > 0,05
Соціальне функціонування	63,5± 6,4	57,1±4,1 p <sub>1</sub> >0,05	57,6±4,3 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05
Рольове емоційне функціонування	61,4 ±3,2	60,1±4,0 p <sub>1</sub> >0,05	59,2±4,6 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05
Психологічне здоров'я	62,8 ±5,1	61,1±4,4 p <sub>1</sub> >0,05	63,9±3,9 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05

Примітка:

1. p<sub>1</sub> – достовірна розбіжність від групи ЗДА з нормальною масою тіла на базисному лікуванні на початку та на 60±3 дні терапії,
2. p<sub>2</sub> – достовірна розбіжність від групи ЗДА та ожиріння на базисному лікуванні на початку та на 60±3 дні терапії.

В процесі лікування було відмічено покращення по всіх шкалах та по всіх групах хворих жінок, але спостерігається достовірна розбіжність показників фізичного компоненту здоров'я, а саме РФФ та Ж на  $60\pm 3$  день ( $p < 0,05$ ), у групі ЗДА з ожиріння з додаванням кверцетину в порівнянні з групою на базисному лікуванні з відсутністю розбіжності з контрольною групою ( $p > 0,05$ ), що може вказувати на позитивний вплив препарату кверцетину на хворих жінок з ЗДА з ОЖ.

За іншими шкалами вірогідних розбіжностей між групами обстежених хворих на ЗДА з ожирінням виявлено не було.

Підсумовуючи, додавання кверцетину до базисного лікування препаратом сульфату заліза хворим жінкам на ЗДА з ожирінням впливає достовірно значущим покращенням ЯЖ фізичного компонента здоров'я на  $60\pm 3$  дні лікування

#### 4.2. Вплив комплексної терапії на гематологічні показники у хворих жінок на залізодефіцитну анемію в поєднанні з ожирінням

Наступним етапом було проведення аналізу впливу кверцетину на показники гемограми та морфології еритроцитів. Встановлено, що показники до початку лікування Нб, MCV, MCHC, MCH, у групах жінок хворих на ЗДА з ожирінням мали в порівнянні між собою статистично не значимі розбіжності щодо цих параметрів ( $p > 0,05$ ). Після проведено аналіз показників гемограми на  $21\pm 3$  дні лікування.

Виявлено, що гематологічні показники у жінок всіх груп мали статистично значиму динаміку по всіх досліджуваних параметрах в порівнянні з початком терапії. Достовірної розбіжності між групами в показниках гемограми на  $21\pm 3$  лікування не було (Табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Показники гемограми на 21±3 лікування досліджуваних груп жінок (M±SD)

Показник, одиниця виміру	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла на базисному лікуванні, (n=10)		Група залізодефіцитна анемія та ожиріння на базисному лікуванні, (n=15)		Група залізодефіцитна анемія та ожиріння з додаванням кверцетину, (n=15)	
	0 день	21±3 дні	0 день	21±3 дні	0 день	21±3 дні
1	2	3	4	5	6	7
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	5,4±1,2	6,8±1,6 p <sub>3</sub> > 0,05	6,4±1,6 p <sub>1</sub> > 0,05	6,6±1,3 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05	5,8±1,3 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	5,5±1,1 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	269±39,5	246±24,6 p <sub>3</sub> > 0,05	253±31,2 p <sub>1</sub> > 0,05	243±25,3 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05	260±35,3 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	251±32,3 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05
Еритроцити, 10 <sup>9</sup> /л	4,0±0,2	4,2±0,2 p <sub>3</sub> > 0,05	4,0± 0,2 p <sub>1</sub> > 0,05	4,25±0,16 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05	3,9±0,2 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	4,2±0,2 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05
Гб, г/л	91,6±8,65	110,3±6,1 p <sub>3</sub> < 0,05	91,4±11,0 p <sub>1</sub> > 0,05	111,2±6,8 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05	89,8 ±10,4 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	110,3±6,1 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> < 0,05
MCV, фл	72,0± 4,8	80,1±3,2 p <sub>3</sub> < 0,05	72,0± 6,1 p <sub>1</sub> > 0,05	78,2±1,5 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05	72,3± 4,5 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	79,4±2,1 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> < 0,05

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6	7
МСНС, г/л	16,3±15,8	326,6±14,4 $p_3 < 0,05$	17,1±17,4 $p_1 > 0,05$	329,6±12,8 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$	314,0±19,8 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	330,4±13,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$
МСН, г/л	22,7±1,83	26,1±1,6 $p_3 < 0,05$	22,8±2,4 $p_1 > 0,05$	26,1±1,6 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$	22,6± 1,8 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	26,2±1,1 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примітка:

1.  $p_1$  – достовірна розбіжність від групи ЗДА з нормальною масою тіла на базисному лікуванні на початку та на  $60 \pm 3$  дні терапії,
2.  $p_2$  – достовірна розбіжність від групи ЗДА та ожиріння на базисному лікуванні на початку та на  $60 \pm 3$  дні терапії,
3.  $p_3$  – внутрішньогрупова достовірна розбіжність від початку лікування.

Потім було проведений аналіз показників гемограми та морфології еритроцитів на  $60 \pm 3$  дні лікування у досліджуваних груп жінок хворих на ЗДА та ожиріння у порівнянні з жінками з ЗДА та нормальною масою тіла.

Відмічено, що відновлення рівня Нв та нормальної морфології еритроцитів за еритроцитарними індексами (МСV, МСН, МСНС) у жінок всіх груп було лише на  $60 \pm 3$  дні лікування.

Достовірної розбіжності між групами жінок хворих на ЗДА та ожиріння у порівнянні з жінками з ЗДА та нормальною масою тіла в показниках гемограми на  $60 \pm 3$  дні лікування не було (Табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Показники гемограми на 60±3 дні лікування досліджуваних груп (M±SD)

Показник , одиниця виміру	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла на базисному лікуванні, (n=10)		Група залізодефіцитна анемія та ожиріння на базисному лікуванні, (n=15)		Група залізодефіцитна анемія та ожиріння з додаванням кверцетину, (n=15)	
	0 день	60±3 дні	0 день	60±3 дні	0 день	60±3 дні
1	2	3	4	5	6	7
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	5,4±1,2	5,9±1,5 p <sub>3</sub> > 0,05	6,4±1,6 p <sub>1</sub> > 0,05	6,3±1,5 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05	5,8±1,3 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	6,5±1,4 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05
Тромбоци ти, 10 <sup>9</sup> /л	269±39,5	223±34,7 p <sub>3</sub> > 0,05	253±31,2 p <sub>1</sub> > 0,05	242±26,1 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05	260±35,3 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	253±28,1 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05
Еритроци ти, 10 <sup>9</sup> /л	4,0 ±0,2	4,8±0,18 p <sub>3</sub> > 0,05	4,0± 0,2 p <sub>1</sub> > 0,05	4,27±0,15 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05	3,9± 0,2 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	4,36±0,17 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05
Гб, г/л	91,6±8,65	124,8±3,9 p <sub>3</sub> < 0,05	91,4±11,0 p <sub>1</sub> > 0,05	121,2±3,2 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05	89,8 ±10,4 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	122,4±2,4 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05
MCV, фл	72,0± 4,8	83,0±2,0 p <sub>3</sub> < 0,05	72,0± 6,1 p <sub>1</sub> > 0,05	82,9±2,1 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05	72,3± 4,5 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	83,3±1,7 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05

## Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5	6	7
МСНС, г/л	316,3±15,8	335,8±8,0 $p_3 < 0,05$	317,1±17,4 $p_1 > 0,05$	336,6±12,0 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$	314,0 ±19,8 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	337,2±10,2 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$
МСН, г/л	22,7±1,83	27,8±0,8 $p_3 < 0,05$	22,8± 2,4 $p_1 > 0,05$	27,9±1,0 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$	22,6± 1,8 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	28,0 ±0,9 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примітки:

1.  $p_1$ – достовірна розбіжність від групи ЗДА з нормальною масою тіла на базисному лікуванні на початку та на 60±3 дні терапії,
2.  $p_2$  – достовірна розбіжність від групи ЗДА та ожиріння на базисному лікуванні на початку та на 60±3 дні терапії,
3.  $p_3$  – внутрішньогрупова достовірна розбіжність від початку лікування.

Таким чином, додавання кверцетину до базисного лікування препаратом сульфату заліза хворим жінкам на ЗДА з ожирінням не впливає на показники гемограми.

#### 4.3 Вплив комплексної терапії на показники обміну заліза у хворих жінок на залізодефіцитну анемію в поєднанні з ожирінням

Послідуючим етапом було проведено аналіз впливу кверцетину на рівень в плазмі крові показників обміну заліза. Так, до лікування базисні рівні СЗ, ЗЗЗС, НТЗ та феритину не мали статистичної різниці між жінками всіх груп які порівнювалися ( $p > 0,05$ ). На противагу цьому рівень гепсидину не мав відмінності між групами хворих жінок на ЗДА з ожирінням, але в порівнянні з групою ЗДА та нормальною масою тіла мав значиму достовірну розбіжність ( $p < 0,05$ ).



Для порівняння впливу кверцетину на показники обміну заліза в процесі лікування нами було взято феритин (основний показник депо заліза) та гепсидин (основний регуляторний гормон метаболізму заліза). Після проведеного лікування аналізуючи показники нами виявлено, що феритин мав достовірну розбіжність, як між групами з ЗДА та ожиріння, так із групою ЗДА та нормальною масою тіла в порівнянні з цими групами ( $p < 0,05$ ). На противагу цьому гепсидин на  $60 \pm 3$  дні лікування не мав достовірної розбіжності між групами хворих на ЗДА (Табл.4.5).

Таблиця 4.5

Динаміка феритину та гепсидину на  $60 \pm 3$  дні лікування досліджуваних груп жінок ( $M \pm SD$ )

Показник, одиниця виміру	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла на базисному лікуванні, (n=10)		Група залізодефіцитна анемія та ожиріння на базисному лікуванні, (n=15)		Група залізодефіцитна анемія та ожиріння з додаванням кверцетину, (n=15)	
	0 день	60±3 дні	0 день	60±3 дні	0 день	60±3 дні
Феритин, нг/мл	3,5±2,9	14,5±12,3 $p_3 < 0,05$	4,7±2,5 $p_1 > 0,05$	25,6±11,9 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	4,8±2,9 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	33,3±12,2 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Гепсидин, нг/мл	25,4±8,6	6,1±3,2 $p_3 < 0,05$	15,1±12,5 $p_1 < 0,05$	5,7±3,7 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$	18,2±11,6 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	6,8±4,8 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примітки:

1.  $p_1$  – достовірна розбіжність від групи ЗДА з нормальною масою тіла на базисному лікуванні на початку та на  $60 \pm 3$  дні терапії,
2.  $p_2$  – достовірна розбіжність від групи ЗДА та ожиріння на базисному лікуванні на початку та на  $60 \pm 3$  дні терапії,
3.  $p_3$  – внутрішньогрупова достовірна розбіжність від початку лікування.

Отже, включення до базисної терапії препарату кверцетину сприяло швидшому відновленню депо заліза.

#### 4.4 Вплив комплексної терапії на показники системного запалення у хворих жінок на залізодефіцитну анемію в поєднанні з ожирінням

Наступним етапом було проведено аналіз впливу кверцетину на рівень в плазмі крові показників системного запалення.

Таблиця 4.6

Динаміка маркерів запалення на  $60 \pm 3$  дні лікування досліджуваних груп жінок ( $M \pm SD$ )

Показник, одиниця виміру	Група залізодефіцитна анемія з нормальною масою тіла на базисному лікуванні, (n=10)		Група залізодефіцитна анемія та ожиріння на базисному лікуванні, (n=15)		Група залізодефіцитна анемія та ожиріння з додаванням кверцетину, (n=15)	
	0 день	$60 \pm 3$ дні	0 день	$60 \pm 3$ дні	0 день	$60 \pm 3$ дні
СРБ, мг/мл	$5,0 \pm 1,8$	$14,4 \pm 5,9$ $p_3 < 0,05$	$5,8 \pm 1,9$ $p_1 > 0,05$	$13,9 \pm 10,0$ $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$	$5,9 \pm 2,0$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$14,6 \pm 9,1$ $p_1 > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$
ІЛ-6, пг/мл	$0,9 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,8$ $p_3 > 0,05$	$1,6 \pm 0,8$ $p_1 < 0,05$	$1,8 \pm 1,3$ $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	$1,5 \pm 0,9$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$0,9 \pm 0,8$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примітки:

1.  $p_1$  – достовірна розбіжність від групи ЗДА з нормальною масою тіла на базисному лікуванні на початку та на  $60 \pm 3$  дні терапії,
2.  $p_2$  – достовірна розбіжність від групи ЗДА та ожиріння на базисному лікуванні на початку та на  $60 \pm 3$  дні терапії,
3.  $p_3$  – внутрішньогрупова достовірна розбіжність від початку лікування.

При аналізі даних рівня СРБ в плазмі крові встановлено, що в усіх групах як до початку, так і на  $60\pm 3$  дні лікування не мав достовірної розбіжності між усіма групами хворих жінок на ЗДА ( $p > 0,05$ ), але мав значиме достовірне підвищення рівня після лікування в порівнянні з початком дослідження в усіх групах ( $p < 0,05$ ) (Табл. 4.6).

На противагу цьому ІЛ-6 мав до лікування достовірну розбіжність між групами ЗДА та ожирінням в порівнянні з групою ЗДА з нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ). Також виявлено, що на  $60\pm 3$  дні лікування рівень ІЛ-6 мав достовірну розбіжність, а саме зниження показника, в групі ЗДА та ожиріння з додаванням кверцетину в порівнянні з іншими групами ( $p > 0,05$ ), між якими не було достовірної розбіжності ( $p < 0,05$ ) (Табл. 4.6).

При індивідуальному аналізі змін показників рівня ІЛ-6 на фоні базисного лікування з додаванням препарату кверцетину в групі ЗДА та ожиріння з додаванням кверцетину виявлено, що зниження його в групі було в 87% хворих жінок, а лише в 13% відсутня динаміка (Рис. 4.1).

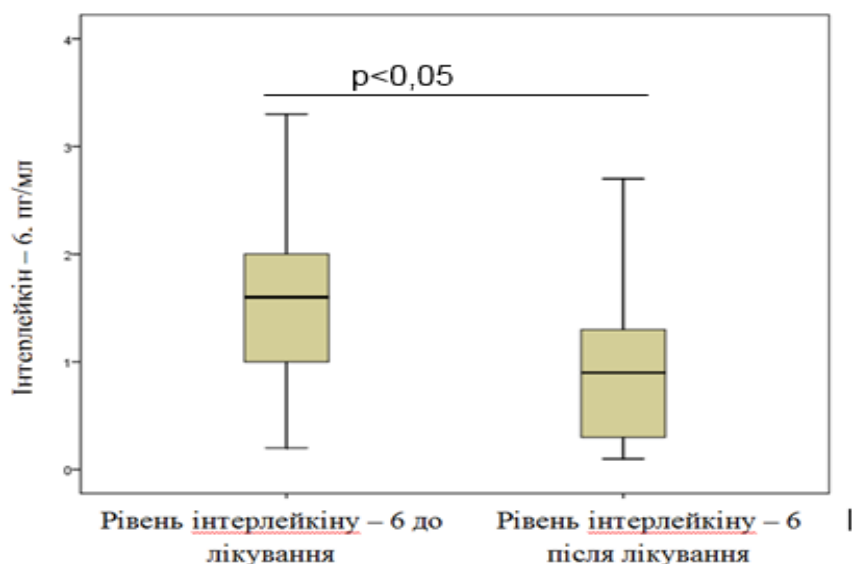


Рисунок 4.1. Індивідуальна динаміка змін рівня ІЛ-6 на  $60\pm 3$  дні лікування у групі жінок на ЗДА та ожиріння з додаванням кверцетину.

Також при проведенні визначення рівня експресії гену ІкВ $\alpha$  в підшкірно жировій клітковині виявлено, що при відсутності розбіжності між групами на початку дослідження у жінок з ЗДА та ожиріння з додаванням кверцетину на 60 $\pm$ 3дні лікування відмітили зменшення рівня з наявною достовірною розбіжністю від групи ЗДА та ожиріння на базисному лікуванні ( $p < 0,05$ ) (Рис.4.2).

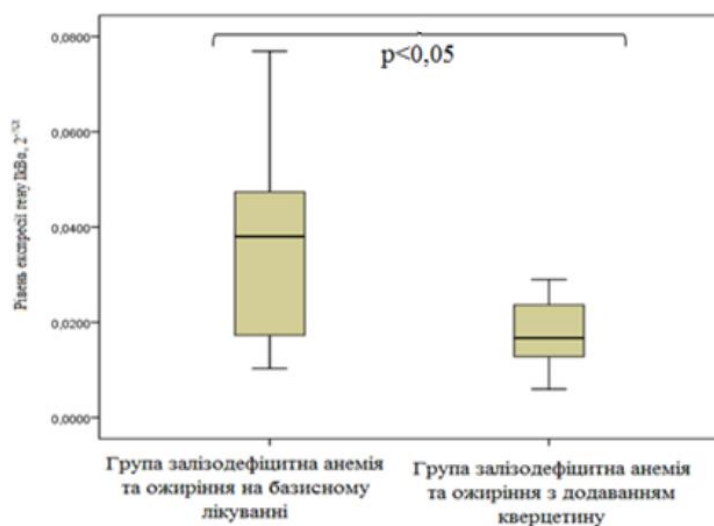


Рисунок 4.2. Рівень експресії гену ІкВ $\alpha$  ( $2^{-\Delta C_t}$ ) у хворих жінок на ЗДА та ожиріння після лікування

Проведений факторіальний аналіз за допомогою методу головних компонент із 11 досліджуваних показників у 30 хворих на ЗДА з абдомінальною формою аліментарно-конституційного ожиріння дозволив виділити 4 основних компонент, що мали найбільший вплив у обстежуваних жінок. Перша компонента формувалася рівнем Нв з середньою концентрацією Нв в об'ємі еритроцитів та середнім вмістом Нв в еритроциті. Друга компонента рівнем гепсидину та феритину. Третя компонента лише показниками ІМТ. П'ята рівнем СРБ (Табл.4.7).

Таблиця 4.7

Головні компоненти за факторіальним аналізом у хворих на ЗДА та ожиріння

Показник	Компонента			
	1	2	3	4
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	,129	-,444	,698	,063
ОТ/ОС	-,249	,017	-,723	,127
Маса, кг	-,396	-,518	,424	,122
Нь , г/л	,733	-,282	-,287	,102
МСНС, г/л	,848	-,154	-,150	-,018
МСН, фл	,820	,082	,003	,255
СРБ, мг/мл	-,307	,514	,275	,615
ІЛ-6, пг/мл	-,533	-,276	-,321	,456
Гепсидин, нг/мл	,324	,551	,120	,588
Феритин, нг/мл	-,246	,622	-,097	-,436
ІкВа, 2 <sup>-ΔCt</sup>	,216	,517	,390	-,291

Примітка. Повне пояснення дисперсії наведене в додатку В (Таб. А3)

При порівнянні груп для вирішення питання клініко-імунологічної ефективності комплексної терапії хворих жінок на ЗДА та ожиріння ми виявили, що базисна терапія ЗДА препаратами сульфату заліза підвищує рівень показників СРБ та ІЛ-6 в усіх групах та достовірно знижує рівень ІЛ-6 в сироватці крові і експресії гену ІкВа в підшкірно жировій клітковині.

Для ілюстрації наведемо *клінічний приклад 2*:

Хвора Ю., 40 років, звернулася 27.08.2016 року зі скаргами на відчуття втрати свідомості, спотворення смаку, загальну слабкість, серцебиття, періодичне голово кружіння, печіння язика та випадіння волосся. З анамнезу відомо, що мала 2 пологів, останні 3 роки 1 міс. тому, інтервал між пологами 2 роки. Анемічний синдром відповідно пред'явленій первинній документації понад 3 роки, лікування

проводила під час вагітності. Препарати уточнити не може. Займається в спортзалі. Характер харчування вуглеводний. До звернення хворіла на гастрит та респіраторні інфекції. Анамнез життя: вірусні гепатити, туберкульоз, венеричні захворювання заперечує, травм не було, спадкових генетичних захворювань не згадує. Непереносимості лікарських засобів та алергічних реакцій не було.

Об'єктивно при фізикальному дослідженні встановлено, що жінка має зріст – 161 см., маса – 77 кг., ІМТ – 30. Нормостенік. ОТ – 104 см. Шкіра блідого кольору висипання відсутні. Видимі слизові бліді. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Набряки відсутні. Щитоподібна залоза не збільшена. Дихання при аускультативній везикулярне над всією площею вислуховування. Пульс 90 ударів за хвилину. Артеріальний тиск 130/80 мм.рт.ст. Аускультативно тони ритмічні, ослаблені. Патологічні шуми відсутні. Живіт при пальпації безболісний. Печінка пальпується по краю реберної дуги, безболісна. Селезінка не збільшена. Симптом постукування негативний з обох боків. Фізіологічні випорожнення в нормі.

Оглянута гінекологом 31.08.2016р. – органічних змін не виявлено.

Із даних лабораторних методів обстеження (02.09.2016): Клінічний аналіз крові: еритроцити –  $4,32 \cdot 10^{12}/л$ , Нь – 96 г/л, МСV – 69.0 фл, МСН – 22.2 г/л, МСНС – 322 г/л, лейкоцити –  $5,2 \cdot 10^9/л$ , тромбоцити –  $222 \cdot 10^9/л$ .

Біохімічні показники крові: креатинін – 88 мкмоль/л, АЛТ – 18 Од/л, АСТ – 16 Од/л, білірубін загальний – 15,9 мкмоль/л, загальний білок – 78 г/л, сироваткове залізо - 3,4 мкмоль/л, ЗЗЗС – 76,2 мкмоль/л, НТЗ – 4,5 %, феритин – 0,6 нг/мл, гепсидин – 21,1 нг/мл, високочутливий СРБ 2,6 мг/мл, ІЛ-6 3,3 пг/мл.

Рівень експресії ІкВа в підшкірно жировій клітковині  $0,035 \cdot 2^{-\Delta ct}$

Дані інструментальних методів дослідження: фіброгастроуденоскопія (02.04.2016р.) – патологічних змін не виявлено, ознаки анемії. Ректороманоскопія (30.08.2016р.) – внутрішній гемороїд I ступеня в стадії ремісії.

Після попереднього клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворому встановлено клінічний діагноз: ЗДА середнього ступеня тяжкості. Аліментарно-конституційне ожиріння I ступеня, абдомінальний тип.

Хворій рекомендовано приймати препарати тардіферон по 1 таблетці через 12 годин за 30 хвилин до вживання їжі та кверцетину в добовій дозі 4 грами розділивши на 2 прийоми, попередньо розчинивши у 100 мл теплої води.

Призначено з'явитися на  $21 \pm 3$  день лікування для проведення повторно клініко-лабораторного обстеження. На вказаний термін терапії хвора відмічала, незначне спотворення смаку, помірну загальну слабкість, періодичне серцебиття. Головокружіння, відчуття втрати свідомості та печіння язика зникло.

Об'єктивно відмічається лише зменшення блідості шкіри та слизових. За даними клінічного аналізу крові (26.09.2016р.): еритроцити –  $4,51 * 10^{12}/л$ , Hb – 114 г/л, MCV – 76.3 фл, MCH – 25.3 г/л, MCHC – 331 г/л, лейкоцити –  $6,4 * 10^9/л$ , тромбоцити -  $297 * 10^9/л$ .

Хворій рекомендовано продовжити лікування згідно попереднього призначення та назначено з'явитися на  $60 \pm 3$  день лікування.

Наприкінці 2-місячного терміну терапії хвора відмічає значне покращення самопочуття, зі скарг залишається лише випадіння волосся. При фізикальному огляді відхилень від вікової норми не виявлено.

Із даних лабораторних методів обстеження (01.11.2016р): Клінічний аналіз крові: еритроцити –  $4,55 * 10^{12}/л$ , Hb – 125 г/л, MCV – 81,8 фл, MCH – 27.5 г/л, MCHC – 336 г/л, лейкоцити –  $8,1 * 10^9/л$ , тромбоцити -  $224 * 10^9/л$ .

Біохімічні показники крові: феритин – 40,6 нг/мл, гепсидин – 9,96 нг/мл, високочутливий СРБ – 15,8 мг/мл, ІЛ-6 – 2,1 пг/мл. Рівень експресії ІкВа в підшкірно жировій клітковині  $0,006 2^{-\Delta ct}$

### *Клінічний приклад 3:*

Хвора М., 48 років, звернулася 29.05.2016 року зі скаргами на загальну слабкість, нестачу повітря, серцебиття, періодичне головокружіння та головний біль. З анамнезу відомо, що мала 2 пологів, останні 23 роки тому, інтервал між пологами 5 років. Анемічний синдром відповідно пред'явленій первинній документації понад 3 роки, лікування проводила самовільно періодично вживаючи різні залізовмісні препарати. Препарати уточнити не може. Має надмірні місячні близько 3 років. Характер харчування білково - вуглеводний. До

звернення хворіла на хронічний холецистит, панкреатит та респіраторні інфекції. Хернетомія в 2010 році. Анамнез життя: вірусні гепатити, туберкульоз, венеричні захворювання заперечує, травм не було, спадкових генетичних захворювань не згадує. Непереносимості лікарських засобів та алергічних реакцій не було.

Об'єктивно при фізикальному дослідженні встановлено, що жінка має зріст – 169 см., маса – 92 кг., ІМТ – 32. Гіперстенік. ОТ – 102 см. Шкіра блідого кольору висипання відсутні. Видимі слизові бліді. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Набряки відсутні. Щитоподібна залоза не збільшена. Дихання при аускультативній везикулярне над всією площею вислуховування. Пульс 84 ударів за хвилину. Артеріальний тиск 128/84 мм.рт.ст. Аускультативно тони ритмічні, ослаблені. Систолічний шум на верхівці. Живіт при пальпації безболісний. Печінка пальпується по краю реберної дуги, безболісна. Селезінка не збільшена. Симптом постукування негативний з обох боків. Фізіологічні випорожнення в нормі.

Оглянута гінекологом 31.05.2016р. – органічних змін не виявлено.

Із даних лабораторних методів обстеження (02.06.2016р.): Клінічний аналіз крові: еритроцити –  $3,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , Нь – 89 г/л, MCV – 79.7 фл, MCH – 22.8 г/л, MCHC – 286 г/л, лейкоцити –  $8,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцити –  $227 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Біохімічні показники крові: креатинін – 95 мкмоль/л, АЛТ – 15 Од/л, АСТ – 12 Од/л, білірубін загальний – 15,6 мкмоль/л, загальний білок – 69 г/л, сироваткове залізо – 6,4 мкмоль/л, ЗЗЗС – 72,5 мкмоль/л, НТЗ – 8,8 %, феритин – 2,5 нг/мл, гепсидин – 23,93 нг/мл, високочутливий СРБ – 6,2 мг/мл, ІЛ-6 2,2 пг/мл.

Рівень експресії ІкВа в підшкірно жировій клітковині  $0,0272 \cdot 2^{-\Delta\text{ct}}$

Дані інструментальних методів дослідження: фіброгастроудоденоскопія (02.04.2016р.) - виявлено гастропатія, ознаки анемії.

Після попереднього клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворому встановлено клінічний діагноз: ЗДА середнього ступеня тяжкості. Аліментарно-конституційне ожиріння I ступеня, абдомінальний тип.



Хворій рекомендовано приймати препарати тардіферон по 1 таблетці через 12 годин за 30 хвилин до вживання їжі та кверцетину в добовій дозі 4 грами розділивши на 2 прийоми, попередньо розчинивши у 100 мл теплої води.

Призначено з'явитися на  $21 \pm 3$  день лікування для проведення повторно клініко-лабораторного обстеження. На вказаний термін терапії хвора відмічала помірну загальну слабкість, періодичне серцебиття та голово кружіння. Об'єктивно відмічається лише зменшення блідості шкіри та слизових. Систолічний шум на верхівці залишається. За даними клінічного аналізу крові (24.06.2016): еритроцити –  $4,19 * 10^{12}/л$ , Hb – 114 г/л, MCV – 78.8 фл, MCH – 27.2 г/л, MCHC – 345 г/л, лейкоцити –  $7,3 * 10^9/л$ , тромбоцити –  $224 * 10^9/л$ .

Хворій рекомендовано продовжити лікування згідно попереднього призначення та назначено з'явитися на  $60 \pm 3$  день лікування.

Наприкінці 2-місячного терміну терапії хвора відмічає значне покращення самопочуття, скарг не пред'являє. При фізикальному огляді відхилень від вікової норми не виявлено.

Із даних лабораторних методів обстеження (03.08.2016р.): Клінічний аналіз крові: еритроцити –  $4,34 * 10^{12}/л$ , Hb – 125 г/л, MCV – 85,5 фл, MCH – 28.8 г/л, MCHC – 336 г/л, лейкоцити –  $5,1 * 10^9/л$ , тромбоцити –  $224 * 10^9/л$ .

Біохімічні показники крові: феритин – 14,0 нг/мл, гепсидин – 8,2 нг/мл, високочутливий СРБ – 6,2 мг/мл, ІЛ-6 – 4,2 пг/мл. Рівень експресії ІкВа в підшкірно жировій клітковині  $0,0385 2^{-\Delta ct}$

Матеріали даного розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Недоборенко ВМ, Кайдашев ІП, Лавренко АВ, Весніна ЛЕ, Мамонтова ТВ. Додавання до лікування кверцетину знижує рівень інтерлейкіну 6 у хворих жінок на залізодефіцитну анемію з ожирінням. *The Medical and Ecological Problems*. 2017;21(5-6):34-40 (Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)

2. Недоборенко ВМ. Комплексне лікування залізодефіцитної анемії у жінок з ожирінням. *Світ медицини та біології*. 2017;4(62):63-6 (Здобувачем

*проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

3. Недоборенко ВМ. Додавання кверцетину до комплексного лікування знижує рівень експресії ІкВа в підшкірній жировій тканині при залізодефіцитній анемії в поєднанні з ожирінням. Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини» 2018;17 Вип 2(62):80-4 *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

4. Недоборенко ВМ, Кайдашев ІП, Мамонтова ТВ. Введення сульфату заліза відновлює рівень системного запалення у жінок з залізодефіцитною анемією з ожирінням. Імунологія та алергологія: Наука і практика. 2017;(3-4):40-5 *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

5. Nedoborenko VM, Shlykova OA, Izmailova OV, Ishcheikin KE, Kaidashev IP. Subcutaneous adipose tissue in female patients with iron deficiency anemia and obese women does not differ in the expression of ІкВа. The Medical and Ecological Problems. 2018;22(3-4):14-7 *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

6. Недоборенко ВМ, Мамонтова ТВ, Кайдашев ІП. Введення сульфату заліза відновлює рівень системного запалення у жінок з залізодефіцитною анемією з ожирінням. ІІІ Національний конгрес з імунології, алергології та імунореабілітації присвячений 50-річчю створення алергологічної служби у Дніпропетровській області; 2018 квіт. 17-19 року; Дніпро, Україна. Імунологія та алергологія: Наука і практика; 2018 Додаток 2. с. 29 *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку)*

7. Недоборенко ВМ, Мамонтова ТВ, Кайдашев ІП. Вплив введення сульфату заліза на відновлення рівня системного запалення у жінок з залізодефіцитною анемією з ожирінням. Міжнародна науково-практична

конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю від дня заснування Національної академії медичних наук України; 2018 берез. 23; Київ, Україна. Журнал НАМН України; 2018 Спеціальний випуск. с. 86 (*Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку*)

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Залізо відіграє важливу роль в імунологічному нагляді завдяки його стимулюючій ролі та здатності впливати на процес диференціювання імунних клітин, втручаючись в клітинні опосередковані імунні ефektorні шляхи та змінюючи рівень цитокінів [146].

Експериментальні дані останніх десятиліть показують, що залізо це базовий елемент нормального розвитку імунної системи. Його дефіцит впливає на здатність організму до адекватної імунної відповіді. Залізо бере участь в проліферації імунних клітин, особливо макрофагів та лімфоцитів, пов'язаних з специфічною реакцією на інфекційні чинники.

На даний час відомо, що дефіцит заліза специфічно впливає на окремі компоненти імунної відповіді. Так, здатність макрофагів до фагоцитозу загалом не залежить від дефіциту заліза, на відміну від ослабленої бактерицидної активності таких макрофагів. Дефіцит заліза зменшує активність мієлопероксидази нейтрофілів, залізовмісного ферменту, який виробляє реакційноздатний кисень та відповідає за позаклітинне знешкодження збудника [147]. У той же час констатуємо брак відомостей про ефекти дефіциту заліза на продукцію цитокінів, важливих посередників клітинної імунної відповіді. Існують лише висвітлені дані про зменшення виробництва інтерлейкіну-2 лімфоцитами дітей із дефіцитом заліза [148].

В організмі чітко регулюються еволюційні механізми збереження балансу між отриманням достатньої для підтримки життя кількості заліза з їжі й одночасним забезпеченням високоефективних механізмів його переробки та депонування.

Отримані переконливі дані, що в організмі існує ієрархічна система використання заліза. Так, при залізодефіцитному стані першочергово виявляються зміни в центральній нервовій системі та імунній відповіді організму, а вже потім відбуваються пошкодження еритропоезу та розвивається ЗДА [149].

Важливим фактором, що підвищує ризик виникнення ЗДА та погіршує якість життя в загальній популяції є аліментарне ожиріння [150,151]. З сучасних позицій, ожиріння розглядається патологічним метаболічним станом, який супроводжується запальним процесом, що розвивається в результаті ліполізу з подальшою систематичною активною секрецією жирової тканини низки протеїнів, що об'єднуються в групу адипокінів [152]. В свою чергу такі зміни призводять до розвитку хронічного низько інтенсивного запалення (рівень цитокінів підвищується в 3-5 разів, але залишається підвищеним постійно) [153].

Внаслідок підвищеного вмісту прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-6 та СРБ в сироватці крові, підвищується експресія генів, зокрема гепсидину [126].

Гепсидин важлива молекула, яка регулює обмін заліза та разом із прозапальними цитокінами бере участь в розвитку системного запалення [20]. У наслідок такої взаємодії знижується поглинання заліза з їжі. Причина цьому – гепсидин-опосередковане зменшення експресії феропортину ентероцитів (єдиний відомий на сьогодні експортер заліза), що веде до зниження вмісту циркулюючого рівня заліза, яке посилюється пригніченням експорту його з макрофагів шляхом того ж механізму[25].

В сучасній літературі представлено чимало досліджень взаємозв'язку залізодефіцитного стану та аліментарного ожиріння. Незважаючи на здобутки науковці дотепер немає уніфікованого погляду нас те, як ожиріння впливає на обмін заліза та вміст останнього на рівень показників системного запалення.

Протягом багатьох років додаткове введення заліза було однією з основних стратегій лікування ЗДА. Зауважимо, що при цьому комплексний характер порушень метаболізму заліза не було враховано, передовсім на фоні хронічного системного запалення.

Drakesmith H. et al. продемонстрували у хворих на ЗДА підвищений ризик заразитися інфекційними збудниками при вживанні залізовмісних препаратів [154].

Таким чином, метою роботи було визначити особливості системного запалення у хворих на ожиріння в поєднанні з залізодефіцитною анемією шляхом

дослідження зв'язку обміну заліза із прозапальними цитокінами для розробки методу їх комплексного лікування.

Для досягнення даної мети у відповідності до поставлених завдань нами було вивчено клініко-імунологічні особливості змін стану обміну заліза, маркерів системного запалення їх взаємозв'язок при ЗДА та ожирінні з подальшим проведенням комплексного лікування цих хворих з оцінкою його ефективності.

Беручи до уваги високу глобальну розповсюдженість залізодефіцитної анемії серед не вагітних жінок репродуктивного віку по всьому світу та вищій в більшості країн ІМТ серед жінок у порівнянні з чоловіками дисертаційне дослідження було проведено у осіб жіночої статі [155, 156, 157, 158]. В дослідження увійшло 70 жінок, які мали вік  $40,3 \pm 7,59$  років.

Для верифікації і підтвердження діагнозу ЗДА та ожиріння нами було застосовано комплексний підхід, який ґрунтувався на засадах керівництв ВООЗ зі застосуванням загальноклінічних, антропометричних та лабораторних (імуноферментного аналізу та полімеразною ланцюговою реакцією) методів обстеження. Анкетування для визначення ЯЖ проводилося з використанням опитувальника SF-36 [138].

До моменту включення у дослідження всі жінки пройшли обстеження у вигляді рутинного біохімічного аналізу крові. Паралельно з цим, жінкам з ЗДА проведено ендоскопічні та/або рентгенологічні обстеження де виключено виразково-запальні зміни слизової оболонки шлунково-кишкового тракту на момент дослідження з проявами кровотеч. При огляду гінеколога органічних патологічних змін внутрішніх статевих органів на час рандомізації не було виявлено.

На початковому етапі дослідження для вирішення першого завдання нами було вивчено антропометричні характеристики представлених груп жінок. Встановили, що група жінок з ЗДА та нормальною масою тіла має ІМТ  $22,7 \pm 1,33$  кг/м<sup>2</sup>. Ці дані відповідають критеріям ВООЗ у людей з нормальною масою тіла.

Жінки груп з ожирінням, як з ЗДА так і без ЗДА, мали ІМТ ( $31,1 \pm 0,97$  кг/м<sup>2</sup> та  $32,0 \pm 1,21$  кг/м<sup>2</sup> відповідно), що відповідає I ступеню ожиріння, за тими ж

критеріям ВООЗ. Всі жінки цих груп мали абдомінальний тип відкладення жирової тканини (ОТ/ОС  $0,88 \pm 0,03$  та  $0,88 \pm 0,02$  відповідно) [139].

Проведений аналіз гематологічних показників до початку лікування, а саме дослідження рівня еритроцитів та Hb з еритроцитарними індексами хворих жінок груп з ЗДА, як з ожирінням так і з нормальною масою тіла, показав, що вони були значно меншими референтних значень, а зміни були характерні для мікроцитарної (МСV  $72,0 \pm 4,8$  фл та  $71,6 \pm 5,1$  фл відповідно), гіпохромної (МСНС  $316,6 \pm 19,42$  г/л та  $316,3 \pm 15,8$  г/л відповідно та МСН  $22,6 \pm 1,95$  г/л та  $22,7 \pm 1,83$  г/л відповідно), анемії (Hb  $91,6 \pm 8,65$  г/л та  $90,4 \pm 10,3$  г/л відповідно). Ці значення показників є одним з критерієм постановки діагнозу ЗДА [144, 161].

Додатково нами проведено порівняння ступеня тяжкості анемії за рівнем Hb у групах хворих жінок на ЗДА. Встановлено, що в обох групах переважають жінки хворі на середній ступінь тяжкості анемії, що складає 73,3% у групі з ожирінням та 70% у групі з нормальною масою тіла.

Таким чином, розподіл хворих за основними гематологічними показниками червоного ростка крові та ступенем тяжкості анемії продемонстрував відсутність значимих відмінностей між групами з ЗДА, що вможливило їхнє порівняння.

Зауважимо, що група жінок хворих на ожиріння без ЗДА не мала відхилень від референтних значень у гемограмі.

Подальшим етапом для вирішення першого завдання дослідження нами було проведено аналіз показників метаболізму заліза, а саме рівнів СЗ, ЗЗЗС, НТЗ та феритину, що визначаються в повсякденній практиці [160].

Ми взяли за основу рівень феритину нижче 12 нг/мл, найкращий критерій абсолютного залізодефіцитного стану при анемії, що підтверджується багатьма дослідженнями та настановами British Columbia Guidelines Iron [161]. Ми брали цей рівень показника з урахуванням також ймовірного системного запального процесу при ожирінні, не зважаючи на те, що деякі автори рекомендують встановлювати діагноз ЗДА при рівні феритину до 50 нг/мл за наявності підвищеного рівня СРБ [107, 162, 163, 164]. Рівень феритину сироватки крові пропорційний запасам заліза в організмі [165].

Відомо, що в умовах окисного (оксидантного) стресу, внаслідок запалення активується фермент гемоксигеназа, який розщеплює гем з утворенням білівердину, низькомолекулярних комплексів заліза та монооксиду вуглецю. Наслідком цього є активація синтезу цитопротектору феритину [166].

В нашому дослідженні всі групи жінок з анеміями на початок обстеження мали рівень феритину в сироватці крові  $\leq 12$  нг/мл, що є показником справжнього залізодефіциту [167].

Під час аналізу цих груп виявили, що в жінок як з нормальною масою тіла, так і з ожирінням рівні СЗ ( $7,3 \pm 1,4$  мкмоль/л і  $5,6 \pm 2,38$  мкмоль/л відповідно) та НТЗ ( $9,8 \pm 2,0$  % і  $7,7 \pm 3,30$  % відповідно) мали показники нижче референтних значень, натомість показник ЗЗЗС ( $73,8 \pm 1,3$  мкмоль/л і  $74,5 \pm 2,0$  мкмоль/л відповідно) був вище, що є критеріями ВООЗ для встановлення залізодефіцитного стану [160].

У групі хворих жінок на ожиріння без ЗДА ці всі показники були в межах референтних значень.

Намагаючись встановити кореляційний взаємозв'язок, ми дійшли висновку, що у жінок в яких відсутні лабораторні ознаки залізодефіциту наявний значимий позитивний зв'язок між Нв та СЗ і НТЗ.

Дані нашої роботи співпадають з багатьма дослідженнями проведеними в педіатричній практиці. В опублікованій роботі Sharma AP. et al., що діти з ожирінням в порівнянні з дітьми з нормальною масою тіла мали нижчий рівень заліза в сироватці крові при статистично незначимих рівнях феритину [168]. В роботі Sharif MR. et al. також підтвердили факт, що середній рівень заліза в сироватці крові був нижчим серед дітей з ожирінням у порівнянні з контрольною групою за відсутності розбіжності в концентрації феритину [169].

Серед клінічних досліджень дорослого населення висновків про вплив ожиріння та обмін заліза при однаковому феритині з анемією відсутні. Утім Yanoff LB. et al. в клінічних дослідженнях на 406 дорослих добровольцях показав, що ожиріння негативно впливає на метаболізм заліза. Концентрація



мікроелемента в крові була нижча у досліджуваних з ожирінням при порівнянні з особами із нормальною масою тіла [12].

У нашому дослідженні ми також виявили, що СЗ та НТЗ нижчі у осіб з ожирінням I ступеня при порівнянні з нормальною масою, але без значимої статистичної достовірності, що можливо пояснити лімітацією дослідження, лише I ступенем ожиріння жінок.

Також нами виявлено, що у групі жінок з ЗДА та ожирінням концентрація феритину ( $4,7 \pm 2,68$  нг/мл) вища при порівнянні з групою з ЗДА та нормальною масою тіла ( $3,5 \pm 2,93$  нг/мл), що підтверджує дослідження Tussing-Humphreys LM. et al. та Ahmed M. et al, де також була подібна різниця в рівнях феритину і не досягла значимої статистичної достовірності при порівнянні груп жінок в постменопаузі [170, 171]. Беручи за основу дані National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), де приймали участь 19,620 осіб, Karlee J. et al. виявили також що концентрація феритину вища в осіб з ожирінням I ступеня, ніж з нормальною масою тіла, а його рівень значно зростає зі збільшенням ступеня ожиріння [130].

Наше дослідження лише частково співпадає з працею Sanad M. et al., де встановлено вищий статистично значимий рівень сироваткового феритину в дітей з ожирінням та ЗДА, ніж в тих, хто має нормальну масу тіла. Це можна пояснити фактом набору дітей з ожирінням та встановлення їм діагнозу ЗДА з рівнем феритину менше 50 нг/мл [172].

Кореляційним аналізом виявлено залежність між ІМТ та феритином у групі ЗДА з ожирінням ( $R=0,36$ ,  $p=0,04$ ), що підтверджує попередні дослідження Lecuba A. et al. [173]. В якому жінки з ожирінням мали позитивну кореляцію між цими показниками на відміну від жінок з нормальною масою та Iwasaki T. et al., де феритин мав позитивний взаємозв'язок між ІМТ та об'ємом вісцеральної та підшкірно-жирової клітковини в жителів Японії [174].

Згідно наступних завдань нами було проведено аналіз початкового рівня гепсидину, основного регуляторного білка системного метаболізму заліза, посередником імунного захисту та запалення [25]

Гепсидин, гормон, який має негативний регуляторний вплив на рівень заліза, переважно виділяється з печінки шляхом стимуляції прозапального цитокіну ІЛ-6 та діє через гальмування абсорбції заліза в кишківнику та вивільнення його запасів [175]. Отож, гепсидин впливає на кількість доступного заліза для еритропоезу.

Цікаво, на нашу думку, і те, що концентрації гепсидину в печінці і в жировій тканині співвідносяться з різними маркерами метаболізму заліза та показниками запалення.

Гепсидин – пептидний гормон, який відноситься до гостро фазових білків запалення, синтез якого регулюється циркулюючим в крові і депонованим в клітинах рівнем заліза, активністю еритропоезу та системним запаленням. Це пояснює те, що експресія гепсидину визначається взаємодією цих шляхів і відносною силою кожного з цих окремих сигналів [176].

Підвищення вмісту заліза в сироватці крові та депо заліза стимулює вироблення гепсидину, що врешті рещт гальмує поглинання заліза із харчового раціону та сповільнює вивільнення негемового заліза з макрофагів [172]

Експресія гепсидину стимулюється ІЛ-6, запальним цитокіном. Підвищена активність еритропоезу пригнічує рівень гепсидину. Гіпоксія має пригнічуючий ефект на вироблення гепсидину, переважно через індукований фактор гіпоксії [177].

Відомо, що індукований фактор гіпоксії – важливий для M1 поляризації тканинних макрофагів [178].

Відомо, що гепсидин також експресується в інших тканинах, включаючи серце, плаценту, нирки та жирову тканину, але експресія в цих тканинах, на думку дослідників, регулюється гіпоксією і запаленням, а не запасом заліза [20].

Bekri et al. повідомили, що експресія мРНК гепсидину печінки була схожою в біоптатах тканин печінки, як в жінок пременопаузного періоду з ожирінням, так і з нормальною масою. Ці дані припускають, що печінка не є джерелом збільшення гепсидину при ожирінні. Але це спостереження є дещо недосконалим, тому що

відсутня порівняльна характеристика маркерів метаболізму заліза з жінками без ожиріння [126? 29].

Потім Tussing-Humphreys LM. et al. повідомили що експресія мРНК гепсидину печінки позитивно корелювала з концентрацією гепсидину в сироватці крові, тоді як не спостерігалось взаємозв'язку з експресією мРНК підшкірно-жирової клітковини [115].

Але наше дослідження показало, що сироватковий гепсидин у всіх групах знаходився у межах його референтних значення, хоча й вищий у групі ЗДА з нормальною масою ( $25,4 \pm 8,6$  нг/мл), при порівнянні з групою ЗДА з ожирінням та групою з ожирінням без ЗДА ( $16,6 \pm 11,9$  нг/мл та  $14,4 \pm 12,0$  нг/мл відповідно). Це можливо пояснити проведеним порівняльним дослідженням, яке показало значно більш високий рівень гепсидину в сироватці крові при II та III ступеня ожиріння ( $IMT \geq 35 \text{ кг/м}^2$ ) у порівнянні з особами, які мали менший ступінь відкладання жирової тканини та нормальний ІМТ [128].

Для вирішення третього завдання нами було вивчено також зміни показників запальної відповіді в жінок як груп з ЗДА, так і у групі ожиріння без ЗДА. Звертає на себе увагу, що в останні роки ожиріння вивчається як стан хронічного низько інтенсивного запалення, що виникає внаслідок збільшення маси жирової тканини та надмірної продукції медіаторів запалення, зокрема ІЛ-6 та СРБ [180].

Встановлений суттєво вищий рівень гепсидину в сироватці крові та СРБ разом із низьким рівнем СЗ при дослідженні жінок з ожирінням в порівнянні з нормальною масою [115]. Подібні результати повідомляли дослідження проведені в інших дорослих та дитячих групах [181, 182, 183]. Zimmermann MB. et al. у своїй праці повідомляють, що стан дефіциту заліза негативно корелює з СРБ та ІМТ в невагітних жінок без анемії [184]. Натомість отримані дані в роботі Shekarriz R. et al., свідчать про відсутність позитивної кореляції між СРБ та ІМТ з гепсидином з ожиріння в у жінок міста Сарі, Іран [185].

Всі ці дискусії, ведуться лише про вплив самого каскаду запальної реакції на метаболізм заліза, але у нас виникло питання про вплив мікроелемента на системну запальну відповідь при дефіциті його.

При огляді літератури ми звернули увагу, що експериментальні дані останніх десятиліть показують, що залізо є фундаментальним елементом для нормального функціонування імунної системи та імунної відповіді. Дефіцит його впливає на здатність організму реагувати адекватною імунною відповіддю. Залізо необхідне для проліферації імунних клітин, особливо лімфоцитів, в макрофагах регулює вироблення цитокінів, за умови інфекційного процесу та впливає на поляризацію їх субпопуляцій [72, 179, 186].

Таким чином при аналізі наших результатів ми отримали значення, що група хворих жінок з ожирінням без ЗДА має рівень СРБ  $21,3 \pm 12,0$  мг/мл. Групи жінок з ЗДА як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла ( $5,9 \pm 2,0$  мг/мл та  $5,0 \pm 2,1$  мг/мл відповідно), мають статистично знижений рівень його за відсутності різниці між собою, але все ж таки спостерігається тенденція до підвищення рівня в хворих жінок з групи ЗДА та ожиріння.

Пояснити факт відсутності різниці між групами з ЗДА ми можемо опираючись на попереднє дослідження Karl J.P. et al., що можливо потрібна наявність значного ступеня ожиріння для підвищення рівня гепсидину та запальних маркерів [187].

При аналізі показників запалення нами також виявлено підвищений рівень ІЛ-6 в групі жінок з ожирінням без ЗДА ( $2,1 \pm 1,4$  пг/мл), що мали значимі розбіжності в порівнянні з групами жінок з ЗДА в поєднанні з ожирінням ( $1,6 \pm 0,8$  пг/мл) та нормальною масою тіла ( $0,9 \pm 0,7$  пг/мл).

Але на відміну від СРБ, ІЛ-6 мав достовірну різницю в групах з ЗДА. Наші дані узгоджуються з попередніми дослідженнями в педіатричній практиці Ekiz. et al., де рівень сироваткового ІЛ-6 був значно нижчий у 32 дітей, які мали ЗДА та нормальну масу тіла, при порівнянні з 28 дітьми однаковими за віком та подібною масою без ЗДА [188].

Після проведеного нами кореляційного аналізу між показниками запальної відповіді та ІМТ отримано позитивний значимий зв'язок з СРБ, але відсутній з ІЛ-6 у групі жінок з ожирінням без ЗДА. На противагу цьому, значимих

взаємозв'язків у групах з ЗДА, як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, не знайдено.

Ці результати дослідження підтверджують наші припущення щодо зниження рівня системного запалення при ЗДА у хворих жінок на ожиріння.

Жирова тканина інфільтрована численними імунними клітинами, перш за все макрофагами, які складають до 40% всіх її клітин. Вони є основним джерелом медіаторів запалення в жировій тканині людей та тварин [8]. Прозапальні цитокіни впливають на внутрішньоклітинні шляхи, які регулюють запалення, активуючи транскрипційні ядерні фактори, запускаються шляхи сигнальної трансдукції, що призводить до негайної активації специфічної ІкВ кінази – ІКК. Активація ІКК комплексу з наступною деградацією ІкВ призводить до звільнення ядерного фактора кВ, що є найбільш важливим прозапальним ядерним транскрипційним фактором. Він відповідає на більшу частину зовнішніх і внутрішніх стимулів та провокує запалення, активуючи або пригнічуючи транскрипцію численних генів, що беруть участь у запальній реакції [66].

Експериментально доведено, що хелатування заліза гальмувало експресію NF-кВ, активовану ліпополісахаридами, TNF- $\alpha$  та ІЛ-6 [6].

Нами ядерний фактор NF-кВ, був визначений як ключовий посередник запалення і тому служить важливою мішенню для розробки комплексного лікування [66].

Проте на сьогоднішній день не представлено даних, які демонструють взаємозв'язок рівня заліза, гепсидину та NF-кВ жирової тканини людини *in vivo*. Про активацію NF-кВ може свідчити зміна експресії його інгібітора ІкВ $\alpha$ . Таким чином, для вирішення цього завдання нами була визначена експресія гену ІкВ $\alpha$  в підшкірно-жировій клітковині методом ПЛР в режимі “реального часу” (Real-time PCR). Матеріал отримували тонкоголковою аспіраційною пункційною біопсією. Виявили, що у хворих жінок на ЗДА, як з нормальною масою тіла, так і з ожирінням ( $0,03 \pm 0,019 \cdot 2^{-\Delta ct}$  та  $0,026 \pm 0,016 \cdot 2^{-\Delta ct}$  відповідно) при порівнянні з групою жінок з ожирінням без ЗДА ( $0,035 \pm 0,03 \cdot 2^{-\Delta ct}$ ), була відсутня значима розбіжність між групами. Також при пошуку взаємозв'язку експресія гену ІкВ $\alpha$  з

ІМТ, основними показниками обміну заліза, гемограми та маркерами запалення, нами не виявлено значимих кореляційних зв'язків.

Це може бути пов'язано з кількома причинами, по-перше, незначною кількістю обстежених пацієнтів та значним коливанням індивідуальних показників; по-друге, з низькою метаболічною активністю підшкірної жирової клітковини.

При порівнянні результатів факторіального аналізу між групами хворих жінок з ЗДА з нормальною масою тіла та ЗДА з ожирінням виявлено, подібність перших компонентів, де показники обміну заліза та рівня Нб максимально наближаються до значення одиниці. Друга та третя компонента взаєморізяться за антропометричними показниками та рівнем експресії гену ІкВа з послідуочим явним приєднанням в четвертій та п'ятій компоненті рівнем гепсидину та показником запалення СРБ у жінок з ожирінням.

Наступним етапом для висвітлення завдань було проведення загально-клінічного обстеження груп жінок з ЗДА з визначенням ЯЖ.

В останні роки вивчення ЯЖ все частіше стає предметом клінічних досліджень в силу його надійності, інформативності та економічності методу оцінки здоров'я хворого, динаміки та ефективності лікувальних заходів як на індивідуальному, так і на груповому рівні.

ЯЖ - це інтегральна характеристика фізичного, психологічного, емоційного і соціального функціонування хворого, заснована на його суб'єктивному сприйнятті [189].

ЗДА суттєво впливає на життя жінок в період пременопаузи як в країнах з низьким рівнем економічного розвитку, так і в розвинених, що проявляється зниженням працездатності, втому, когнітивними та поведінковими розладами, безпліддям [190].

Актуальність проблеми ожиріння визначається в негативному впливі його на тривалість життя, фізичне та сексуальне здоров'я, соціальні та міжособистісні відносини, ризик розвитку інших хронічних захворювань.

Нами було спрогнозовано, що група жінок з ЗДА та ожирінням має зміни ЯЖ при коморбідності цих двох патологій. Отже, при обробці самостійно заповнених хворими даних стандартизованого неспецифічного опитувальника SF-36 виявлено зниження показників фізичної активності (шкали ФФ, РФФ, Ж) у хворих жінок на ЗДА в поєднанні з ожирінням, що відображалось в обмеженні життєдіяльності хворих, труднощах виконання обов'язкових повсякденних фізичних навантажень, підвищеної втомлюваності, відчуття нестачі енергії для повноцінної життєдіяльності. Також у пацієнтів основної групи спостерігалися вірогідно нижчі показники за шкалою ЗСЗ. Ця шкала чутлива до багатьох факторів, але провідним чинником у цьому зв'язку постає суб'єктивне сприйняття факту хвороби.

За іншими шкалами вірогідних розбіжностей між групами обстежених хворих на ЗДА виявлено не було.

Бручи до уваги вищезазначене, нами було зроблено припущення що жінки з коморбідним станом потребують комплексного лікування з поєднанням базисних класичних лікарських засобів та препаратів, що ефективно впливали б на зменшення медіаторів запалення в організмі, мали низький профіль токсичності та були природного походження, серед них найбільш дослідженні залишаються біофлавоноїди.

Згідно завдання нами проведений аналіз впливу кверцетину на гематологічні та імунологічні показники, клінічний перебіг при додаванні його до базисного лікування хворих жінок на ЗДА з ожирінням, як одного з найбільш розповсюдженого представника біофлавоноїдів, який прямо або опосередковано може впливати на активність NF- $\kappa$ B.

Численні дослідження кверцетину показали, що він володіє сильним протизапальним ефектом, який може бути представлений на різних типах клітин (*in vitro*), в експериментальних та клінічних дослідженнях (*in vivo*). Він також може мати модульовану двофазну і регулюючу дію на стан запалення та активність імунних реакцій [191].

Найбільша частина досліджень *in vitro* з використанням різних ліній клітин показали, що кверцетин є неспецифічним інгібітором протеїнкіназ та пригнічує активацію NF- $\kappa$ B індуковану TNF- $\alpha$  [192]. Для оцінки імунотропної дії препарату, нами на етапі рандомізації, хворі жінки з ЗДА та ожирінням були розділені на дві підгрупи: група ЗДА та ожиріння на базисному лікуванні та група ЗДА та ожиріння з додаванням кверцетину. Група хворих жінок з ЗДА та нормальною масою тіла, також перебували лише на базисному лікуванні.

Перш за все було проаналізовано вплив комплексного лікування на показники гемограми та морфології еритроцитів. Досліджувані показники відновлювались закономірно без статистично значимих відмінностей між всіма групами хворих жінок ( $p > 0,05$ ) як на  $21 \pm 3$ , так і  $60 \pm 3$  дні лікування.

Відновлення рівня Hb та нормалізація досліджуваних показників MCV, MCH, MCHC, відмічається в більш пізніші строки, у жінок всіх груп лише на  $60 \pm 3$  дні лікування, що пов'язано з природньою тривалістю життя еритроїдних клітин в периферичному руслі та поступовим їх заміщенням новими клітинами.

Для порівняння впливу кверцетину на показники обміну заліза в процесі лікування нами було взято феритин, як основний показник депо мікроелемента та гепсидин, як основний регулятор його метаболізму.

Ми виявили, що рівень феритину у групі жінок, які приймали комплексне лікування, був статистично вищий  $33,3 \pm 12,2$  нг/мл в порівнянні з групою жінок з ЗДА та ожиріння лише на базисному лікуванні  $25,6 \pm 11,9$  нг/мл. Ці показники можуть свідчити про значимість впливу кверцетину прозапальну активність.

Також після проведеного аналізу даних нами помічено, що концентрація феритину у групі жінок з ЗДА та нормальною масою тіла після проведеного лікування була лише  $14,5 \pm 13,3$  нг/мл, що можливо пояснити попередні дослідження про вплив ожиріння, як фактора хронічного мало інтенсивного запалення.

Як наголошувалося раніше, експресія гену та продукція гепсидину регулюється станом заліза, активністю еритропоезу та системним запаленням [176]. Нами виявлено, що рівень гепсидину на  $60 \pm 3$  дні лікування не мав



достовірної розбіжності між жінками хворих на ЗДА, як у групі на комплексному так і на базисному лікуванні в групі з ожирінням та в групі з нормальною масою тіла ( $6,8 \pm 4,8$  нг/мл;  $5,7 \pm 3,7$  нг/мл;  $6,1 \pm 3,23$  нг/мл відповідно ( $p > 0,05$ )).

Наші дані не підтверджують попередньо проведене дослідження Sanad et al. де рівень Нв був нижчий  $101 \pm 0,8$  г/л у групі дітей з ЗДА та ожирінням в порівнянні з дітьми без ожиріння, та де також вказано, що рівень феритину та гепсидину не мали суттєвих змін після 3 місячного лікування препаратом сульфату заліза в цій групі.

При аналізі показника запальної реакції СРБ на  $60 \pm 3$  дні лікування у групі жінок з ЗДА та ожирінням з додаванням кверцетину ( $14,6 \pm 9,1$  мг/мл) в порівнянні з групою жінок з ЗДА та ожирінням на базисному лікуванні і групою жінок з ЗДА з нормальною масою тіла ( $13,9 \pm 10,0$  мг/мл та  $14,4 \pm 5,91$  мг/мл відповідно) нами не виявлено достовірної розбіжності впливу комплексного лікування, що можливо співставити з попередньо проведеним дослідженням Egert S. et al., де особи з ожирінням та метаболічним синдромом вживали препарат кверцетину в дозі 150 мг/добу протягом 6 тижнів в порівнянні з плацебо [193]. Але є праця McAnulty SR. et al., яка демонструє зниження рівня СРБ у 40 спортсменів при вживанні біофлавоноїду в дозі 1000 мг/добу протягом 6 тижнів [194].

Привертає увагу той факт, що рівень СРБ достовірно підвищився у всіх групах жінок з ЗДА при прийомі сульфату заліза, що дійсно може слугувати підтвердженням вищезгаданого припущення про вплив залізодефіциту на ступінь запальної реакції.

Дані щодо іншого маркера запальної реакції ІЛ-6, дещо різняться. При порівнянні груп нами виявлено, що концентрація цитокіна у групі хворих жінок з ожирінням, які приймали комплексне лікування, мали достовірно менший рівень його ( $0,9 \pm 0,8$  пг/мл) при порівнянні з групою жінок, які були лише на базисному лікуванні ( $1,8 \pm 1,5$  пг/мл), при тому, що базові показники до лікування були без суттєвої різниці. У групі жінок з ЗДА та нормальною масою тіла рівень ІЛ-6 на фоні відновлення запасу заліза статистично незначимо збільшився.

Наші дані узгоджуються з дослідженням, яке доводить, що у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із вісцеральним ожирінням комплексне використання протизапальної терапії із залученням препарату кверцетину знижує рівень прозапальних цитокінів, в тому й числі ІЛ-6 [195].

Слід підкреслити, що отримані нами результати співпадають з даними дослідження Egert S. et al., про відсутність значимого впливу кверцетину на рівень СРБ за умов зниженого TNF- $\alpha$  при вживанні його в дозі 150 мг/добу протягом 48 днів [196].

Далі нами було проаналізовано рівень експресії ІкВ $\alpha$  в підшкірно жировій клітковині, який може свідчити про активацію NF-kB у групах хворих жінок на ЗДА та ожиріння. Виявлено, що жінки, які приймали кверцетин та базисне лікування при порівнянні з жінками, які приймали лише базисне лікування, за відсутності розбіжності між групами на початку дослідження, мали нижчий рівень експресії ІкВ $\alpha$  в підшкірно жировій тканині на 60 $\pm$ 3 дні (0,019 $\pm$ 0,011 2<sup>- $\Delta$ Ct</sup> та 0,036 $\pm$ 0,02 2<sup>- $\Delta$ Ct</sup> відповідно).

Наші дані можливо спів ставити з даними роботи Chekalina N. et al., де висвітлено також протизапальна властивість кверцетину опираючись на зниження рівня експресії гену ІкВ $\alpha$  в сироватці крові, що в свою чергу свідчить про зниження транскрипційної активності NF-kB [197].

Також в процесі лікування у групі жінок з ЗДА та ожиріння з додаванням кверцетину нами було відмічено значиме покращення показників фізичного компоненту здоров'я, а саме за шкалами РФФ та Ж на 60 $\pm$ 3 день ( $p < 0,05$ ), ніж група на базисному лікуванні, що може вказувати на позитивний вплив препарату кверцетину на хворих жінок з ЗДА та ожирінням.

Узагальнюючи вищевикладене, наше дослідження показує стан метаболізму заліза у жінок з ожирінням та нормальною масою тіла, при абсолютній (справжній) ЗДА. Аналізуючи достатньо широкий спектр показників його обміну: СЗ, НТЗ, ЗЗЗС, феритин та гепсидин нами підтверджено той факт, що ожиріння впливає на його обмін, зменшуючи концентрацію іонної форми та на противагу збільшуючи депоновану.

Вивчаючи питання взаємозв'язку мікроелемента з маркерами імунної відповіді, а саме цитокінами СРБ та ІЛ-6, ми прийшли до заключення, що у жінок з ожирінням більш виражена системна запальна реакція, яка істотно знижена при наявності залізодефіциту та анемії. Цей факт підтверджується відновленням запальної відповіді при лікуванні сульфатом заліза, як жінок з ожирінням так із нормальною масою тіла.

Хочеться відмітити, що нами вперше було проведено аналіз ІМТ, показників обміну заліза в сироватці крові та одного з компонентів каскадної імунної відповіді транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B підшкірно жирової клітковини. Хоча ми й не спостерігали значимих статистичних розбіжностей у жінок з ЗДА, як з ожирінням так і з нормальною масою тіла в порівнянні з жінками лише з ожирінням та все ж таки було добре спостерігати той факт, що при лікуванні кверцетином рівень експресія гену І $\kappa$ B $\alpha$  достовірно знизився.

Також в роботі було продемонстровано майже загальну запальну активацію у досліджуваній популяції жінок та зниження її при лікуванні з додаванням кверцетину, а саме рівня медіатора ІЛ-6 та експресії гену І $\kappa$ B $\alpha$ .

Наші дані можливо поєднати з результатами робіт світової спільноти в пошуку епігенетичних підходів до лікування захворювань в основі яких лежить ХЗНІ та спрямувати його на центральні молекулярні основи розвитку запальної відповіді, а саме каскад реакцій, пов'язаних з NF- $\kappa$ B.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуального наукового завдання внутрішньої медицини, яке полягає у визначенні особливостей системного запалення у жінок хворих на залізодефіцитну анемію в поєднанні з ожирінням шляхом дослідження зв'язку обміну заліза із прозапальними цитокінами, та розроблено метод їх комплексного лікування.

1. У жінок хворих на залізодефіцитну анемію з ожирінням I ступеня достовірно вищий рівень ІЛ-6 та знижені показники якості життя, більшою мірою – фізичного компоненту здоров'я, за даними опитувальника SF-36, ніж у жінок з ЗДА та нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ), а рівні сироваткового заліза, загальної залізов'язуючої здатності сироватки крові, феритину, гепсидину та С-реактивного білку не відрізнялися при порівнянні цих груп жінок ( $p > 0,05$ ).
2. Вміст маркерів системного запалення – С-реактивного білку та інтерлейкіну-6 – достовірно нижчий у хворих жінок із залізодефіцитною анемією в поєднанні з ожирінням I ступеня ( $5,8 \pm 1,9$  мг/мл та  $1,6 \pm 0,8$  пг/мл відповідно), ніж у хворих жінок лише з ожирінням I ступеня без ЗДА ( $21,3 \pm 12,0$  мг/мл та  $2,1 \pm 1,4$  пг/мл відповідно).
3. У жінок, хворих на залізодефіцитну анемію, як з ожирінням так і з нормальною масою тіла, відсутня відмінність у рівні експресії ІкВа в адипоцитах підшкірно-жирової клітковини ( $0,026 \pm 0,016 \cdot 2^{-\Delta ct}$  та  $0,03 \pm 0,019 \cdot 2^{-\Delta ct}$  відповідно), в порівнянні з жінками хворими на ожиріння без залізодефіцитної анемії ( $0,035 \pm 0,03 \cdot 2^{-\Delta ct}$ ).
4. Базисна терапія залізодефіцитної анемії препаратами сульфату заліза підвищувала рівень показників С-реактивного білку та інтерлейкіну-6 як у жінок з ожирінням, так і з нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ).
5. Базисне лікування з додаванням кверцетину впродовж  $60 \pm 3$  дні, в порівнянні з лише базисним лікуванням жінок, хворих на залізодефіцитну анемію з ожирінням I ступеня, сприяло достовірному зменшенню

рівнів інтерлейкіну-6 в сироватці крові та експресії ІкВ $\alpha$  в підшкірно-жировій клітковині ( $p < 0,05$ ), та відбувалося значиме покращення за шкалами фізично-рольового функціонування та життєвої активності опитувальника SF-36 ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Всім жінкам з ЗДА та ожирінням рекомендовано, незалежно від рівня загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки крові та феритину крові, проведення визначення СРБ.
2. Жінкам з ЗДА та ожирінням I ступеня, які мають рівень СРБ в межах референтних значень, для підвищення достовірності діагностики системного запалення необхідно визначати вміст ІЛ-6 в сироватці крові.
3. Для зменшення інтенсивності системного запалення у жінок хворих на ЗДА та ожиріння I ступеня ефективним є включення в комплексну терапію, додатково до препарату сульфату заліза у дозі еквівалентно 80 мг заліза (II) двічі на добу, кверцетину перорально в добовій дозі 4,0 розділивши на два прийоми на добу протягом 2 місяців.
4. Контроль ефективності лікування слід проводити за рівнями показників обміну заліза, зменшенням рівня ІЛ-6 в сироватці крові та показниками якості життя за опитувальником SF-36.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Расин МС. Воспаление и инсулинорезистентность как объекты профилактики и терапии неалкогольной жировой болезни печени. Сучасна гастроентерологія. 2015;3:105-12.
2. Cheng HL, Bryant CE, Rooney KB, et al. Iron, hepcidin and inflammatory status of young healthy overweight and obese women in Australia. *PloS One*. 2013;8(7):e68675.
3. Neymotin F, Sen U. Iron and obesity in females in the United States. *Obesity*. 2011;19(1):191-9.
4. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023.
5. Kabe Y, Ando K, Hirao S, Yoshida M, Handa H. Redox regulation of NF- $\kappa$ B activation: distinct redox regulation between the cytoplasm and the nucleus. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7:395-403.
6. Xiong S, She H, Tsukamoto H. Signaling role of iron in NF-kappa B activation in hepatic macrophages. *Comp Hepatol*. 2004;3(Supp 1):S36.
7. Fenkci S, Rota S, Sabir N. Relationship of serum interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels with abdominal fat distribution evaluated by ultrasonography in overweight or obese postmenopausal women. *J Investig Med*. 2006;54(8):455-60.
8. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(3):446-62.
9. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122(2-3):78-86.
10. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010;142:24-38.

11. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004 May;113(9):1271-6.
12. Yanoff LB, Menzie CM, Denkinger B, Sebring NG, McHugh T, Remaley AT, Yanovski JA. Inflammation and iron deficiency in the hypoferrremia of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2007;31:1412-9
13. Khanbhai ML Loukogeorgakis S, Wright JA, Hurel S, Richards T. Anaemia, inflammation, renal function, and the diabetic foot: what are the relationships? *The Diabetic Foot Journal.* 2012;15(4):150-8.
14. Xie W, Du L. Diabetes is an inflammatory disease: evidence from traditional Chinese medicines. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2011;13(4):289-301.
15. Smirnova MG, Kiselev SL, Gnuchev NV, Birchall JP, Pearson JP. Role of the pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, interleukin-6 and interleukin-8 in the pathogenesis of the otitis media with effusion. *Eur Cytokine Netw.* 2002 Apr-Jun;13(2):161-72.
16. Beard JL. Iron biology in immune functions, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr.* 2001;131:568-80.
17. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Annu Rev Nutr.* 2010;30:105-22.
18. Soares MP, Weiss G. The Iron age of host-microbe interactions. *EMBO Rep.* 2015 Nov;16(11):1482-500.
19. Ong ST, Ho JZ, Ho B, Ding JL. Iron-withholding strategy in innate immunity. *Immunobiology.* 2006; 211(4):295-314.
20. Dao MC, Meydani SN. Iron biology, immunology, aging, and obesity: four fields connected by the small peptide hormone hepcidin. *Adv Nutr.* 2013;4(6):602-17.
21. Wander K, Shell-Duncan B, and McDade TW. Evaluation of iron deficiency as a nutritional adaptation to infectious disease: an evolutionary medicine perspective. *Am J Hum Biol.* 2009;21(2):172-9.
22. Anderson GJ, Frazer DM. Hepatic iron metabolism. *Semin Liver Dis.* 2005; 25(4):420-32.



23. Alvarez-Hernandez X, Felstein MV, Brock JH. The relationship between iron release, ferritin synthesis and intracellular iron distribution in mouse peritoneal macrophages. Evidence for a reduced level of metabolically available iron in elicited macrophages. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1986;886(2):214-222.
24. Koorts AM, Levay PF, Becker PJ, Viljoen M. Pro- and anti-inflammatory cytokines during immune stimulation: modulation of iron status and red blood cell profile. *Mediators Inflamm*. 2011;2011:716301
25. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003; 102:783-8.
26. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(15):8780-5.
27. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *Journal of biological chemistry*. 2001;276(11):7806-10.
28. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *Journal of biological chemistry*. 2001;276(11):7811-9.
29. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006;131:788-96.
30. Kulaksiz H, Fein E, Redecker P, Stremmel W, Adler G, Cetin Y. Pancreatic beta-cells express hepcidin, an iron-uptake regulatory peptide. *J. Endocrinol*. 2008;197:241-9.
31. Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, Vogel HJ. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J. Biol. Chem*. 2002;277:37597-37603.
32. Krause A, Neitz S, Mägert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*. 2000 Sep 1;480(2-3):147-50.

33. Lin L, Valore EV, Nemeth E, Goodnough JB, Gabayan V, Ganz T. Iron transferrin regulates hepcidin synthesis in primary hepatocyte culture through hemojuvelin and BMP2/4. *Blood*. 2007 Sep 15;110(6):2182-9.
34. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*. 2002 Oct;110(7):1037-44.
35. Vokurka M, Krijt J, Sulc K, Necas E. Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res*. 2006;55(6):667-74.
36. Schmidt PJ, Toran PT, Giannetti AM, Bjorkman PJ, Andrews NC. The transferrin receptor modulates Hfe-dependent regulation of hepcidin expression. *Cell Metab*. 2008 Mar;7(3):205-14.
37. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen B, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest*. 2004;113:1271-6.
38. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006;108(9):3204-9
39. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, Xia Y, Sidis Y, Samad TA, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet*. 2006;38:531-9.
40. Babitt JL, Huang FW, Xia Y, Sidis Y, Andrews NC, Lin HY. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance. *J Clin Invest*. 2007;117:1933-9.
41. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin regulation: ironing out the details. *J Clin Invest*. 2007;117:1755-8.
42. Xia Y, Babitt JL, Sidis Y, Chung RT, Lin HY. Hemojuvelin regulates hepcidin expression via a selective subset of BMP ligands and receptors independently of neogenin. *Blood*. 2008;111:5195-5204.
43. Nemeth E. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306:2090-3.

44. Schmidt PJ. Regulation of Iron Metabolism by Hepcidin under Conditions of Inflammation. *J Biol Chem.* 2015;290(31):18975-83.
45. Gozzelino R, Soares MP. Coupling heme and iron metabolism via ferritin H chain. *Antioxid. Redox Signal.* 2014;20:1754-1769.
46. Pham CG, Bubici C, Zazzeroni F. Ferritin heavy chain upregulation by NF-kappaB inhibits TNFalpha-induced apoptosis by suppressing reactive oxygen species. *Cell.* 2004 Nov12;119(4):529-42.
47. Motley ST, Morrow BJ, Liu X, Dodge IL, Vitiello A, Ward CK, et al. Simultaneous analysis of host and pathogen interactions during an in vivo infection reveals local induction of host acute phase response proteins, a novel bacterial stress response, and evidence of a host-imposed metal ion limited environment. *Cell Microbiol.* 2004;6:849-865
48. Sajadi MM, Mackowiak PA. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th edn (eds Bennett, J. E., Dolin, R. & Blaser, M. J.) USA: Saunders; 2015. p. 708-20.
49. Kim A, Fung E, Parikh SG, Valore EV, Gabayan V, Nemeth E, et al. A mouse model of anemia of inflammation: complex pathogenesis with partial dependence on hepcidin. *Blood.* 2014 Feb 20;123(8):1129-36.
50. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.* 2003;101(7):2461-3.
51. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, Van der Hoeven H, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood.* 2005;106(5):1864-6.
52. Ripley DA, Morris RH, Maddocks SE. Dual stimulation with bacterial and viral components increases the expression of hepcidin in human monocytes. *FEMS microbiology letters.* 2014;359(2):161-5.
53. Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M, Schroll A, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood.* 2009;113:5277-86.

54. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*. 2003;101:4148-54.
55. Nairz M, Haschka D, Demetz E, Weiss G. Iron at the interface of immunity and infection. *Front Pharmacol*. 2014 Jul 16;5:152.
56. Recalcati S, Locati M, Marini A, Santambrogio P, Zaninotto F, De Pizzol M, et al. Differential regulation of iron homeostasis during human macrophage polarized activation. *Eur J Immunol*. 2010;40:824-835.
57. Recalcati S, Locati M, Gammella E, Invernizzi P, Cairo G. Iron levels in polarized macrophages: regulation of immunity and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2012;11:883-9.
58. Sindrilaru A, Peters T, Wieschalka S, Baican C, Baican A, Peter H, et al. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice. *J Clin Invest*. 2011 Mar;121(3):985-97.
59. Ward RJ, Crichton RR, Taylor DL, Corte LD, Srai SK, Dexter DT. Iron and the immune system. *J Neural Transm*. 2011;118:315-28.
60. Kosman DJ. Redox cycling in iron uptake, efflux, and trafficking. *J Biol Chem*. 2010;285:26729-26735
61. Bubici C, Papa S, Dean K, Franzoso G. Mutual cross-talk between reactive oxygen species and NF- $\kappa$ B: molecular basis and biological significance. *Oncogene*. 2006;25:6731-48.
62. Ghosh S, Hayden MS. New regulators of NF- $\kappa$ B in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:837-48.
63. Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF- $\kappa$ B. *Genes Dev*. 2004;18:2195-2224
64. Templeton DM, Liu Y. Genetic regulation of cell function in response to iron overload or chelation. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1619:113-124
65. Glass CK, Saijo K. Nuclear receptor transrepression pathways that regulate inflammation in macrophages and T cells. *Nat. Rev. Immunol*. 2010;10(5):365-76.
66. Kaïdashev IP. NF- $\kappa$ B activation as a molecular basis of pathological process by metabolic syndrome. *Fiziol Zh*. 2012;58(1):93-101.

67. Cherayil BJ. Iron and immunity: immunological consequences of iron deficiency and overload. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2010;58(6):407-15.
68. Vallabhapurapu S, Karin M. Regulation and function of NF- $\kappa$ B transcription factors in the immune system. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:693-733.
69. Nairz M, Dichtl S, Schroll A Iron and innate antimicrobial immunity-Depriving the pathogen, defending the host. *J Trace Elem Med Biol*. 2018 Jul;48:118-33.
70. Chen L, Xiong S, She H, Lin SW, Wang J, Tsukamoto H. Iron causes interactions of TAK1, p21ras, and phosphatidylinositol 3-kinase in caveolae to activate I $\kappa$ B kinase in hepatic macrophages. *J Biol Chem*. 2007;282:5582-8.
71. Drakesmith H, Nemeth E, Ganz T. Ironing out ferroportin. *Cell Metab*. 2015;22:777-87.
72. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:500-10.
73. Weiss G, Schaible UE. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria. *Immunol Rev*. 2015;264:182-203.
74. Sica A, Mantovani A, Clin J. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *JCI*. 2012;122(3):787-95.
75. Corna G, Campana L, Pignatti E, et al. Polarization dictates iron handling by inflammatory and alternatively activated macrophages. *Haematologica*. 2010;95(11):1814-22.
76. Gammella E, Buratti P, Cairo G, Recalcati S. Macrophages: central regulators of iron balance. *Metallomics*. 2014 Aug;6(8):1336-45.
77. Gan ZS, Wang QQ, Li JH, Wang XL, Wang YZ, Du HH. Iron Reduces M1 Macrophage Polarization in RAW264.7 Macrophages Associated with Inhibition of STAT1. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:8570818.
78. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(12):958-69.
79. Iolascon A, d'Apolito M, Servedio V, Cimmino F, Piga A, Camaschella C. Microcytic anemia and hepatic iron overload in a child with compound heterozygous mutations in DMT1. *Blood*. 2006;107(1):349-54.

80. Beaumont C, Delaunay J, Hetet G, Grandchamp B, de Montalembert M, Tchernia G. Two new human DMT1 gene mutations in a patient with microcytic anemia, low ferritinemia, and liver iron overload. *Blood*. 2006;107(10):4168-70.
81. Conrads ME, Crosby WH. Intestinal mucosal mechanisms controlling iron absorption. *Blood*. 1963;22(4): 406-415
82. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*. 2003 May 15;101(10):4148-54.
83. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-59.
84. Das I, Saha K, Mukhopadhyay D, Roy S, Raychaudhuri G, Chatterjee M, et al. Impact of iron deficiency anemia on cell-mediated and humoral immunity in children: A case control study. *J Nat Sci Biol Med*. 2014 Jan;5(1):158-63.
85. Chandra RK, Saraya AK. Impaired immunocompetence associated with iron deficiency. *J Pediatr*. 1975 Jun;86(6):899-902.
86. Markel TA, Crisostomo PR, Wang M, Herring CM, Meldrum KK, Lillemo KD, et al. The struggle for iron: gastrointestinal microbes modulate the host immune response during infection. *J Leukoc Biol* 2007;81:393-400.
87. Ahluwalia N, Sun J, Krause D, Mastro A, Handte G. Immune function is impaired in iron-deficient, homebound, older women. *Am J Clin Nutr* 2004;79:516-21.
88. Bergman M, Bessler H, Salman H. In vitro cytokine production in patients with iron deficiency anemia. *Clin Immunol*. 2004 Dec;113(3):340-4.
89. Contreras I, Paredes-Cervantes V, García-Miranda LA. Leukocyte production of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  in 8- to 12-y-old children with low serum iron levels. *Nutrition*. 2016 May;32(5):546-52.
90. Agoro R, Taleb M, Quesniaux VFJ, Mura C. Cell iron status influences macrophage polarization. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196921.
91. Hassan TH, Badr MA, Karam NA. Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(47):e5395.
92. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood*. 2006;108(12):3730-5.

93. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol. Rev.* 2013;93:1721-41.
94. Doherty CP. Host-pathogen interactions: the role of iron. *J Nutr.* 2007;137:1341-4.
95. Drakesmith H, Prentice A. Viral infection and iron metabolism. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6:541-52.
96. Dallalio G, Law E, Means RT Jr. Heparin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations. *Blood.* 2006;107(7):2702-4.
97. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaya HM, Stoltzfus RJ, Dutta A, et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2006;367:133-43
98. Jairam A, Das R, Aggarwal PK, Kohli HS, Gupta KL, Sakhuja V, et al. Iron status, inflammation and hepcidin in ESRD patients: The confounding role of intravenous iron therapy. *Indian J Nephrol* 2010;20:125-31.
99. Porta C, Riboldi E, Ippolito A, Sica A. Molecular and epigenetic basis of macrophage polarized activation. *Semin Immunol* 2015;27:237-48.
100. Sonnweber T, Theurl I, Seifert M, et al. Impact of iron treatment on immune effector function and cellular iron status of circulating monocytes in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:977-87.
101. Fan Y, Wang J, Wei L. Iron deficiency activates pro-inflammatory signaling in macrophages and foam cells via the p38 MAPK-NF- $\kappa$ B pathway. *Int J Cardiol.* 2011 Oct 6;152(1):49-55.
102. Hutchinson C. A review of iron studies in overweight and obese children and adolescents: a double burden in the young?. *Eur. Journal of Nutrition.* 2016;55(7):2179-97.
103. Cepeda-Lopez C, Melse-Boonstra A, Zimmermann MB, Herter-Aeberli I. In overweight and obese women, dietary iron absorption is reduced and the enhancement of iron absorption by ascorbic acid is one-half that in normal-weight women. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(6):1389-97.

104. Baumgartner J, Smuts CM, Aeberli I, Malan L, Tjalsma H, Zimmermann MB. Overweight impairs efficacy of iron supplementation in iron-deficient South African children: a randomized controlled intervention. *Int J Obes*. 2013;37(1):24-30.
105. Zhao L, Zhang X, Shen Y, Fang X, Wang Y, Wang F. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2015;16(12):1081-93.
106. Cheng HL, Bryant C, Cook R, O'Connor H, Rooney K, Steinbeck K. The relationship between obesity and hypoferraemia in adults: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2012;13(2):150-61.
107. Firquet A, Kirschner W, Bitzer J. Forty to fifty-five-year-old women and iron deficiency: clinical considerations and quality of life. *Gynecological Endocrinology*. 2017;33(7):503-9.
108. Wenzel BJ, Stults HB, Mayer J. Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet*. 1962;2:327-8.
109. Seltzer CC, Mayer J. Serum Iron and Iron-Binding Capacity in Adolescents. II. Comparison of Obese and Nonobese Subjects. *Am J Clin Nutr*. 1963;13(6):354-61.
110. Pinhas-Hamiel O, Newfield RS, Koren I. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab. Disord*. 2003;27:416-8.
111. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski J.M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics*. 2004;114:104-8.
112. Lecube A, Carrera A, Losada E. Iron deficiency in obese postmenopausal women. *Obesity*. 2006;14:1724-30.
113. Menzie CM, Yanoff LB, Denkinger BI, McHugh T, Sebring NG, Calis KA, et al. Obesity-related hypoferraemia is not explained by differences in reported intake of heme and nonheme iron or intake of dietary factors that can affect iron absorption. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:145-8.
114. Tussing-Humphreys LM, Nemeth E, Fantuzzi G, Freels S, Guzman G, Holterman AX, et al. Elevated systemic hepcidin and iron depletion in obese premenopausal females. *Int J Obes (Lond)*. 2010;18:1449-56.



115. Tussing-Humphreys LM, Nemeth E, Fantuzzi G, Freels S, Holterman AX, Galvani C, et al. Decreased serum hepcidin and improved functional iron status 6 months after restrictive bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:2010-6.
116. Luciani N, Brasse-Lagnel C, Poli M, Anty R, Lesueur C, Cormont M, et al. Hemojuvelin: a new link between obesity and iron homeostasis. *IntJ Obes (Lond)*. 2011;19:1545-51.
117. Hassapidou M, Fotiadou E, Maglara E, Papadopoulou SK. Energy intake, diet composition, energy expenditure, and body fatness of adolescents in northern Greece. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(5):855-62.
118. Newman B.H. Vasovagal reaction rates and body weight: findings in high- and low-risk populations. *Transfusion*. 2003;43:1084-8.
119. Bertinato J, Aroche C, Plouffe LJ. Diet-induced obese rats have higher iron requirements and are more vulnerable to iron deficiency. *Eur J Nutr*. 2013;53(3):885-9.
120. Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology* 2006;130:207-10.
121. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand*. 2005;184:285-93.
122. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans*. 26 October 2005;33(5):1078-81.
123. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:461-5.
124. Weiss G, Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:205-15.
125. Del Giudice EM, Santoro N, Amato A. Hepcidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):5102-7.
126. Saito H. Metabolism of iron stores. *Nagoya J Med Sci*. 2014;76(3-4):235-54.
127. Coimbra S, Catarino C, Santos-Silva A. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity. *Obes Rev*. 2013 Oct;14(10):771-9.

128. Vuppalanchi R, Troutt JS, Konrad RJ, Ghabril M, Saxena R, Bell LN, et al. Serum hepcidin levels are associated with obesity but not liver disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;22(3):836–41.
129. Richardson MW, Ang L, Visintainer PF, Wittcopp CA. The abnormal measures of iron homeostasis in pediatric obesity are associated with the inflammation of obesity. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2009;2009:713269.
130. Ausk KJ, Ioannou GN. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Oct;16(10):2356-61.
131. Sal E, Yenicesu I, Celik N. Relationship between obesity and iron deficiency anemia: is there a role of hepcidin?. *Hematology*. 2018 Sep;23(8):542-8.
132. Saito H, Tomita A, Ohashi H, Maeda H, Hayashi H, Naoe T. Determination of ferritin and hemosiderin iron in patients with normal iron stores and iron overload by serum ferritin kinetics. *Nagoya J Med Sci*. 2012;74(1-2):39-49.
133. Tourniaire F, Romier-Crouzet B, Lee JH. Chemokine Expression in Inflamed Adipose Tissue Is Mainly Mediated by NF- $\kappa$ B. *PLoS One*. 2013;8(6):e66515.
134. Tussing-Humphreys L, Pini M, Ponemone V, Braunschweig C, Fantuzzi G. Suppressed cytokine production in whole blood cultures may be related to iron status and hepcidin and is partially corrected following weight reduction in morbidly obese pre-menopausal women. *Cytokine*. 2011;53:201-6.
135. Tussing-Humphreys L, Pusatcioglu C, Nemeth E, Braunschweig C. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity: introducing hepcidin. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112:391-400.
136. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008 Jul 24;454(7203):428-35.
137. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Pounis G. A score of low-grade inflammation and risk of mortality: prospective findings from the Moli-sani study. *Haematologica*. 2016;101(11):1434-41.
138. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection. *Medical Care*. 1992;30:473-83.

139. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. WHO. 2018 [cited 2018 February 16]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> .
140. WHO, UNICEF, UNU. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: World Health Organization; 1998.
141. Zhou C, Tabb MM, Nelson EL. Mutual repression between steroid and xenobiotic receptor and NF-kappaB signaling pathways links xenobiotic metabolism and inflammation. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2280-9.
142. Ashwell M. Obesity risk: importance of the waist-to-height ratio. *Nurs Stand*. 2019;23(41):49-54.
143. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. World Health Organization; Geneva: 2011.
144. Катеренчук ІП. Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини: Навчальний посібник. Полтава: Медкнига; 2015. 224 с.
145. Журавльова ЛВ, Рогачёва ТА. Ожирение как мультидисциплинарная проблема – клиника, диагностика, лечение. *Східно європейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2017;2:31-5.
146. Weiss G. Iron, infection and anemia – classical triad. *Wien Klin Wochenschr*. 2002 Jun 14;114(10-11):357-67.
147. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr* 2001;131:616-35.
148. Jason J, Archibald LK, Nwanyanwu OC, Bell M, Jensen RJ, Gunter E. The effects of iron deficiency on lymphocyte cytokine production and activation: preservation of hepatic iron but not at all cost. *Clin Exp Immunol*. 2001;126:466-73.
149. Coad J, Pedley K. Iron deficiency and iron deficiency anemia in women, *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2014;244:82-9.
150. Ayusari AA, Azizah S, Wijayanti L, Indarto D, Suselo YH, Mashuri YA, et al. Finding Airon Deficiency Anemia (IDA) at Young Women With Overweighth or

Obesity. In: The 1st International Conference on Science, Technology, and Humanity [Internet]; 2015 July 11-12; Indonesia, Solo City: Proceeding ISETH; 2015 [cited 2015 July 12]. Available from: <http://hdl.handle.net/11617/6301>.

151. Katz DA, McHorney CA, Atkinson RL. Impact of obesity on health-related quality of life in patients with chronic illness. *J Gen Intern Med.* 2000;15(11):789-96.

152. Дворецкий ЛИ. Ивлева ОВ. Ожирение и железодефицит. Еще одна коморбитность?. *Архивъ внутренней медицины.* 2015;5:9-16.

153. Herder C, Schneitler S, Rathmann W. Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(12):4569-74.

154. Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the Iron-Infection Axis *Science.* 2012;338:768-72.

155. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. *Public Health Nutr.* 2009 Apr;12(4):444-54.

156. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health.* 2013;1(1):e16-e25.

157. James PT, Leach R, Kalamara E. The Worldwide Obesity Epidemic. *Obesity Research.* 2001 Nov 9;4:228-33.

158. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011 [Internet]. WHO. 2015 [cited 2019 May 19]. Available from: [http://www.who.int/entity/nutrition/publications/micronutrients/global\\_prevalence\\_anaemia\\_2011/en/index.html](http://www.who.int/entity/nutrition/publications/micronutrients/global_prevalence_anaemia_2011/en/index.html).

159. Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, Young AN, Hobert ME, Karmali V, et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I $\kappa$ B- $\alpha$  ubiquitination. *Science* 2000;289:1560-63.

160. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4(3):177-84.

161. Guidelines and Protocols Advisory Committee. Iron Deficiency - Investigation and Management - Province of British Columbia [Internet]. 2010 [cited 2010 June 15]. Available from: [https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/iron\\_deficiency.pdf](https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/iron_deficiency.pdf)
162. Goddard AF, James MW, McIntyre AS. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309-16.
163. Turgeon O'Brien H, Blanchet R, Gagné D. Using soluble transferrin receptor and taking inflammation into account when defining serum ferritin cutoffs improved the diagnosis of iron deficiency in a group of Canadian preschool Inuit children from Nunavik. *Anemia* 2016;2016:6430214.
164. Thurnham DI, McCabe LD, Halder S. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:546-55.
165. Левина АА, Андреева АП, Замчий АА. Определение концентрации ферритина в сыворотке крови радиоиммунным методом. *Гематология и трансфузиология*. 1984;5:57-60.
166. Balla G, Jacob HS, Balla J. Ferritin: a cytoprotective antioxidant stategy of endothelium. *J. Biol. Chem.* 1992; 267(25):18148-53.
167. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *Journal of Clinical Pathology* 2011;64:287-96.
168. Sharma AP, McKenna AM, Lepage N, Nieuwenhuys E, Filler G. Relationships among serum iron, inflammation, and body mass index in children. *Adv. Pediatr.* 2009;56:135-44.
169. Sharif M, Madani M, Tabatabaie F. Comparative Evaluation of Iron Deficiency among Obese and Non-obese Children. *Iran J Ped Hematol Oncol.* 2014;4(4):160-6.
170. Tussing-Humphreys LM, Nemeth E, Fantuzzi G, Freels S, Guzman G, Holterman AX, et al. Elevated systemic hepcidin and females. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(7):1449-56.

171. Ahmed F, Coyne T, Dobson A, McClintock C. Iron status among Australian adults: findings of a population based study in Queensland, Australia. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17:40-47.
172. Sanad M, Osman M, Gharib A. Obesity modulate serum hepcidin and treatment outcome of iron deficiency anemia in children: a case control study. *Ital J Pediatr*. 2011;37:34.
173. Lecube A, Carrera A, Losada E, Hernandez C, Simo R, Mesa J. Iron deficiency in obese postmenopausal women. *Obesity*. 2006;14:1724-30.
174. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, Yamada Y, Mukasa K, Fujita K, et al. Serum Ferritin Is Associated With Visceral Fat Area and Subcutaneous Fat Area. *Diabetes Care*. 2005 Oct;28(10):2486-91.
175. Htet MK, Dillon D, Rosida A, Timan I, Fahmida U, Thurnham, DI. Hepcidin Profile of Anemic Adolescent Schoolgirls in Indonesia at the End of 12 Weeks of Iron Supplementation. *Food Nutr Bull*. 2014;35(2):160-6.
176. Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J. Hepcidin and Iron Homeostasis during Pregnancy. *Nutrients*. 2014;6(8):3062-83.
177. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012;366:348-59.
178. Li N, Li Y, Li Z. Hypoxia Inducible Factor 1 (HIF-1) Recruits Macrophage to Activate Pancreatic Stellate Cells in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):799.
179. Lawrence T, Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity. *Nat Rev Immunol* 2011;1:750-61
180. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:461-5.
181. Aeberli I, Hurrell RF, Zimmermann MB. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:1111-7.

182. Dao MC, Sen S, Iyer C, Klebenov D, Meydani SN. Obesity during pregnancy and fetal iron status: is Hepcidin the link?. *J Perinatol*. 2013;33:177-81.
183. Giudice EM, Santoro N, Amato A, Brienza C, Calabro P, Wiegerinck ET, et al. Hepcidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:5102-7.
184. Zimmermann MB, Zeder C, Muthayya S, Winichagoon P, Chaouki N, Aeberli I, et al. Adiposity in women and children from transition countries predicts decreased iron absorption, iron deficiency and a reduced response to iron fortification. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:1098-104.
185. Shekarriz R, Vaziri MM. Iron Profile and Inflammatory Status of Overweight and Obese Women in Sari, North of Iran. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017;11(2):108-13.
186. Nairz M, Theurl I, Swirski FK, Weiss G. "Pumping iron"-how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch*. 2017;469(3-4):397-418.
187. Karl JP, Lieberman HR, Cable SJ. Poor iron status is not associated with overweight or overfat in non-obese pre-menopausal women. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(1):37-42.
188. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J*. 2005;5(7):579-83.
189. Новик АА. Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва: «ОЛМАПРЕСС Звездный мир»; 2002. 320 с.
190. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1832-43.
191. Li Y, Yao J, Han C. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*. 2016;8(3):167.
192. Manjeet KR, Ghosh B. Quercetin inhibits LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha production in murine macrophages. *Int. J. Immunopharmacol*. 1999;21:435-43.

193. Egert S, Wolffram S, Bosy-Westphal A. Daily quercetin supplementation dose-dependently increases plasma quercetin concentrations in healthy humans. *J Nutr* 2008;138:1615-21.
194. McAnulty SR, McAnulty LS, Nieman DC. Chronic quercetin ingestion and exercise-induced oxidative damage and inflammation. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33:254-62.
195. Фадєєва ГА. Клініко-імунологічна ефективність застосування кверцетину у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із вісцеральним ожирінням. *Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина*. 2009;2 (Т.1):162-7.
196. Egert S, Boesch-Saadatmandi C, Wolffram S. Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype. *J Nutr* 2010;140:278-84.
197. Chekalina NI, Burmak YG, Kaidashev IP, et al. Quercetin reduces the transcriptional activity of NF- $\kappa$ B in stable coronary artery disease. *Indian Heart J*. 2018;70(5):593-7.



## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача темою дисертації:

1. Nedoborenko VM, Lavrenko AV, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Iron deficiency reduces systemic inflammation in obese women. Wiad Lek. 2018;71(2 cz. II):326-30. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*
2. Недоборенко ВМ, Кайдашев ІП, Лавренко АВ, Весніна ЛЕ, Мамонтова ТВ. Додавання до лікування кверцетину знижує рівень інтерлейкіну 6 у хворих жінок на залізодефіцитну анемію з ожирінням. The Medical and Ecological Problems. 2017;21(5-6):34-40 *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*
3. Недоборенко ВМ. Комплексне лікування залізодефіцитної анемії у жінок з ожирінням. Світ медицини та біології. 2017;4(62):63-6. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*
4. Недоборенко ВМ. Додавання кверцетину до комплексного лікування знижує рівень експресії ІкВ $\alpha$  в підшкірній жировій тканині при залізодефіцитній анемії в поєднанні з ожирінням. Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини» 2018;17 Вип 2(62):80-4. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*
5. Недоборенко ВМ, Кайдашев ІП, Мамонтова ТВ. Введення сульфату заліза відновлює рівень системного запалення у жінок з залізодефіцитною анемією з ожирінням. Імунологія та алергологія: Наука і практика. 2017;(3-4):40-5 *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*
6. Nedoborenko VM, Shlykova OA, Izmailova OV, Ishcheikin KE, Kaidashev IP. Subcutaneous adipose tissue in female patients with iron deficiency anemia and obese

women does not differ in the expression of IkBa. The Medical and Ecological Problems. 2018;22(3-4):14-7. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

7. Недоборенко ВМ, Кайдашев ІП. Вплив ожиріння на перебіг залізодефіцитної анемії у жінок та оцінка їх якості життя. Лікарська справа. 2019; 4(1152):22-8. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*

8. Недоборенко ВМ, Мамонтова ТВ, Кайдашев ІП. Введення сульфату заліза відновлює рівень системного запалення у жінок з залізодефіцитною анемією з ожирінням. III Національний конгрес з імунології, алергології та імунореабілітації присвячений 50-річчю створення алергологічної служби у Дніпропетровській області; 2018 квіт. 17-19 року; Дніпро, Україна. Імунологія та алергологія: Наука і практика; 2018 Додаток 2. с. 29. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка публікації до друку)*

9. Недоборенко ВМ, Мамонтова ТВ, Кайдашев ІП. Вплив введення сульфату заліза на відновлення рівня системного запалення у жінок з залізодефіцитною анемією з ожирінням. Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю від дня заснування Національної академії медичних наук України; 2018 берез. 23; Київ, Україна. Журнал НАМН України; 2018 Спеціальний випуск. с. 86. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка публікації до друку)*

10. Kaidashev I, Nedoborenko V, Mamontova T, Vesnina L, and Lawrence Dubuske. Iron Deficiency Reduces Systemic Inflammation in Obese Women. J ALLERGY CLIN IMMUNOL. 2018; 141 (2) AB124. *(Здобувачем проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз отриманих даних, підготовка публікації до друку)*

## ДОДАТОК Б

### АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

- Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю від дня заснування Національної академії медичних наук України (23 березня 2018 року, м. Київ) - тези;
- III Національному конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації присвячений 50-річчю створення алергічної служби у Дніпропетровській області ( 17-19 квітня 2018 року, м. Дніпро) - стендовий доповідь;
- The AAAAI/WAO Joint Congress, (2-5 березня 2018р, Орландо, штат Флоріда, США) - тези.

## ДОДАТОК В

Таблиця А1 - Повна пояснена дисперсія

Компонента	Початкові власні значення			Суми квадратів навантажень вилучення		
	Разом	% Дисперсії	Кумулятивний %	Разом	% Дисперсії	Кумулятивний %
1	4,744	36,489	36,489	4,744	36,489	36,489
2	2,824	21,722	58,211	2,824	21,722	58,211
3	1,978	15,212	73,424	1,978	15,212	73,424
4	1,129	8,686	82,109	1,129	8,686	82,109
5	1,001	7,704	89,813	1,001	7,704	89,813
6	,794	6,105	95,918			
7	,255	1,965	97,883			
8	,177	1,359	99,242			
9	,099	,758	100,000			
10	1,191E-16	9,164E-16	100,000			
11	9,022E-17	6,940E-16	100,000			
12	-7,370E-17	-5,669E-16	100,000			
13	-1,902E-16	-1,463E-15	100,000			

Метод виділення: Аналіз головних компонент.

Таблиця А2 - Повна пояснена дисперсія

КомпONENTА	Початкові власні значення			Суми квадратів навантажень вилучення		
	Разом	% Дисперсії	Кумулятивний %	Разом	% Дисперсії	Кумулятивний %
1	3,629	27,916	27,916	3,629	27,916	27,916
2	2,008	15,445	43,361	2,008	15,445	43,361
3	1,916	14,742	58,103	1,916	14,742	58,103
4	1,273	9,794	67,897	1,273	9,794	67,897
5	1,013	7,790	75,687	1,013	7,790	75,687
6	,989	7,605	83,292			
7	,688	5,294	88,585			
8	,554	4,265	92,851			
9	,463	3,563	96,414			
10	,246	1,892	98,306			
11	,143	1,098	99,404			
12	,077	,593	99,997			
13	,000	,003	100,000			

Метод виділення: Аналіз головних компонент.

Таблиця А3 - Повна пояснена дисперсія

КомпONENTА	Початкові власні значення			Суми квадратів навантажень вилучення		
	Разом	% Дисперсії	Кумулятивний %	Разом	% Дисперсії	Кумулятивний %
1	2,754	25,034	25,034	2,754	25,034	25,034
2	1,875	17,045	42,079	1,875	17,045	42,079
3	1,649	14,992	57,071	1,649	14,992	57,071
4	1,318	11,980	69,051	1,318	11,980	69,051
5	,818	7,440	76,491			
6	,651	5,914	82,405			
7	,632	5,741	88,146			
8	,505	4,590	92,736			
9	,403	3,659	96,396			
10	,208	1,894	98,289			
11	,188	1,711	100,000			

Метод виділення: Аналіз головних компонент.