

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ

НЕДОБОРЕНКО ВАДИМ МИХАЙЛОВИЧ

УДК [616-056.5+616.155.194]-085

КЛІНІКО- ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМОГО ЗАПАЛЕННЯ У ЖІНОК,
ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ В ПОЄДНАННІ З ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ, ТА РОЗРОБКА
МЕТОДУ ЇХ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Полтава - 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії
МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
ЩЕЙКІН Костянтин Євгенович,
Українська медична стоматологічна академія МОЗ України,
професор кафедри шкірних та венеричних хвороб

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
ЖУРАВЛЬОВА Лариса Володимирівна, Харківський
національний медичний університет МОЗ України, завідувач
кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології

доктор медичних наук, професор
РАДЧЕНКО Олена Мирославівна,
Львівський національний медичний університет імені Данила
Галицького МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої
медицини №2

Захист відбудеться «22» жовтня 2020 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради
Д 44.601.02 при Українській медичній стоматологічній академії (36011, м. Полтава, вул.
Шевченко, 23).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Української медичної стоматологічної
академії (36011, м. Полтава, вул. Шевченко, 23).

Автореферат розісланий «19» вересня 2020 р

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 44.601.02
д.мед.н., професор

Н.І. Чекаліна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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 (Расін М.С. та ін., 2015).

Ожиріння на сучасному етапі характеризується як стан хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) та є фактором ризику для багатьох захворювань, включаючи метаболічний синдром, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, онкопатологію (Журавльова Л.В. та ін., 2018; Cheng H.L. et al., 2013; Neymotin F. et al., 2011; Lee B.C. et al., 2014) та суттєво пов'язаний з дефіцитом заліза (Cepeda-Lopez A.C. et al., 2010; Abo Zeid A.A. et al., 2014; Zhao L. et al., 2015; Firquet A. et al., 2017).

Дефіцит мікроелемента заліза приводить до залізодефіцитної анемії (ЗДА). Анемія має глобальний характер поширеності, який сягає 32,9%, при цьому ЗДА складає близько 50% усіх випадків анемії та є причиною фізичної і розумової обмеженості у дітей та людей похилого віку, поряд зі зниженням працездатності у працюючих дорослих (Kassebaum N.J. et al., 2014; Gomoll on F. et al., 2013).

Гомеостаз заліза тісно пов'язаний з каскадом запальної відповіді та потребує інтеграції великої кількості стимулюючих факторів, захищаючи від його надмірного рівня, який здатний генерувати реактивні види кисню, що в свою чергу призводять до пошкодження клітин.

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

Гепсидин – пептидний гормон, який є основним регулятором системного метаболізму заліза, та є посередником між імунним захистом і запаленням. Його продукцію в клітинах печінки, жирової тканини, підшлункової залози, кісткового мозку індукують циркулюючі прозапальні цитокіни (Nemeth E. et al., 2009, Hentze M.W. et al., 2010). Основна дія гепсидину полягає в подальшому зниженні клітинного експорту заліза і його поглинання в еритроцитах (Nemeth E. et al., 2015).

Численні дослідження також показують, що в регуляції системної відповіді, яка базується на запальних сигнальних шляхах, важливу роль відіграють фактори транскрипції, а саме ядерний фактор - каппа В (NF- κ B) та його інгібітор. NF- κ B вважають центральним інтегратором прозапальних сигналів та головним регулятором генів, які беруть участь у запаленні, вродженому та адаптивному імунітеті (Liu T. et al., 2017; Fenkci S. et al., 2006). Важливою також є редокс-чутливість NF- κ B. Доведно, що активація його сигнального шляху відбувається за рахунок

внутрішньоклітинного заліза, в той час як хелатування мікроелемента запобігає даній активації (Kabe Y. et al., 2005; Xiong S. et al., 2004).

Протягом багатьох років додаткове введення заліза було однією з основних стратегій лікування залізодефіцитних станів та анемії, проте не було враховано комплексний характер порушень метаболізму заліза, особливо на фоні ХЗНІ (Yanoff L.B. et al., 2007; Khanbhai M.L.S. et al., 2012).

В літературі обговорюється можливість застосування при процесах, асоційованих з низьким ступенем запального процесу, речовин, які мають помірний протизапальний ефект та покращують якість життя. Серед таких речовин значне місце посідає природний поліфенол, біофлавоноїд кверцетин, що може впливати на сигнальний шлях активації NF- κ B (Xie W. et al., 2011; Li Y. et al., 2011).

Незважаючи на численні праці щодо дослідження взаємозв'язку залізодефіцитного стану та ожиріння, в літературі недостатньо висвітлені дані про особливості коморбідного перебігу істинної залізодефіцитної анемії в поєднанні з ожирінням та відсутності підходу до комплексної терапії.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Української медичної стоматологічної академії «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням» (№ ДР 0114U000784), співвиконавцем якої є здобувач.

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 I κ B α , 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 залізовв'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС); імуноферментні – визначення рівня феритину, гепсидину, високочутливого С-реактивного білка (СРБ) і інтерлейкіну-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-кВ. Виявлено, що незважаючи на різні рівні показників сироватки крові у групах, є відсутність різниці рівнів експресії гену ІкВа 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 ІкВа 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 κB , та який має позитивний імуноотропний 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. Павлуценка Житомирської міської ради», що підтверджено відповідними актами впровадження.

Теоретичні положення та практичні рекомендації включені 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, кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичний університет імені Данила Галицького, кафедрі клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, кафедрі внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології ім. академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету, кафедрі внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О., кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичний університет імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, яке виконано на базі кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Української медичної стоматологічної академії. 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 JointCongress, (2-5 березня 2018 року, Орландо, 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Програма дослідження була розроблена відповідно до поставленої мети та завдань із використанням системного підходу. Для їх вирішення було обстежено 70 жінок, середній вік $40,3 \pm 7,59$ років, з яких для подальшого дослідження були відібрані 30 жінок хворих на ЗДА у поєднанні з аліментарно-конституційним ожирінням. Беручи до уваги високу глобальну розповсюдженість ЗДА серед невагітних 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 (McLean E. et al., 2009; Stevens G.A. et al., 2014; WHO, 2015).

Жінки із ЗДА в поєднанні з ожирінням відповідали наступним критеріям:

1. Жінки фертильного віку від 18 років з інформованою згодою на участь в дослідженні;
2. Рівень гемоглобіну (Hb) ≤ 120 г/л;

3. Рівень СЗ < 13мкмоль/л;
4. Рівень феритину ≤ 12 нг/мл в сироватці крові;
5. Рівень ЗЗЗС крові ≥ 72 мкмоль/л;
6. Середній об'єм еритроциту (MCV) ≤ 80 фл;
7. Середня концентрація Нб в об'ємі еритроцитів (МСНС) ≤ 335 г/л;
8. Середній вміст Нб в еритроциті (МСН) $\leq 27,5$ пг;
9. Негативний аналіз калу на скриту кров;
10. ІМТ за формулою Кетле від 30 кг/м^2 до 35 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 нестероїдних 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 калі;
6. Хірургічні втручання, значимі травми, переломи кісток протягом останнього року, гематологічні захворювання, які супроводжуються порушенням еритропоезу, онкопатологія в анамнезі з проведенням хіміо- та рентгентерапії за останні 5 років, аутоімунні захворювання в анамнезі, гострі та хронічні захворювання, що можуть призвести до тканинної гіпоксії, хронічна ниркова недостатність, хронічні захворювання печінки з гепатоцелюлярною недостатністю, алкоголізм та наркоманія, значимі психічні розлади, вагітність та лактація.

Групу порівняння склали 20 жінок без ЗДА і ожиріння, 10 жінок з ЗДА з нормальною масою тіла та 10 жінок лише з аліментарно-конституційним ожирінням.

Всі хворі, на час рандомізації 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 (визначалися рівні аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, загального білірубіну, загального білку та креатиніну), ендоскопічні та/або рентгенологічні обстеження для виключення виразково-запальних захворювань шлунково-кишкового тракту на момент дослідження. При оглядах гінеколога не було виявлено органічних патологічних змін внутрішніх статевих органів.

Дослідження виконувалися 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.

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

На початку дослідження всім обстежуваним проводилося визначення рівнів феритину, гепсидину, СРБ, ІЛ-6 в сироватці крові та експресії ІкВ α в адипоцитах підшкірно-жирової клітковини.

Потім пацієнти 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:

- Група залізодефіцитна анемія та ожиріння на базисному лікуванні – жінки (n=15) з ЗДА в поєднанні з ожирінням, що приймали лише базисне лікування;
- 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 – жінки (n=10) з ЗДА без ожиріння, що приймали лише базисне лікування.

3. Група з ожирінням без залізодефіцитної анемії – 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 було запропоновано навчання з корекції харчування та модифікації способу життя протягом 60 \pm 3 дні.

Навчання пацієнтів полягало в роз'ясненні причин розвитку ожиріння, у 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 призначалося пероральним препаратом «Кверцетин». Пакетики з препаратом по 2,0 г гранул розчиняли у 100 мл теплої води, приймали внутрішньо 2 рази на добу

протягом 60 ± 3 дні (ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", м. Київ, Україна, UA/12893/01/01 від 18.04.2013р. до 18.04.2018р.)

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

Кінцевою точкою (60 ± 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 ІкВа в адипоцитах підшкірно-жирової клітковини.

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 Medical Outcomes Study 36 - Item Short-Form Health Status (Ware J.E., 1992), який заповнювався самостійно жінками.

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. Для визначення характеру розподілу жиру в організмі використовували співвідношення окружності талії до окружності стегон – ОТ/ОС. Абдомінальне ожиріння вважалось при значенні у жінок $\text{ОТ}/\text{ОС} > 0,85$ (Аметов А.С., 2012).

У всіх пацієнтів, які були включені до дослідження, було отримано зразки крові для проведення клінічного аналізу крові, де вміст еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів та еритроцитарні індекси (MCV, MCHC, MCH) визначалися на автоматичному гематологічному аналізаторі BC – 3000 plus (Shenzhen Mindray BioMedical Electronics Co., Ltd., Китай).

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

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 Нb у невагітних жінок: легкий – 110 г/л-119 г/л, середній – 80 г/л-109 г/л, тяжкий – менше 80 г/л.

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

Визначення рівня в сироватці крові СЗ та ЗЗЗС проводили наборами реагентів ТОВ "Спайн Лаб", Україна, на біохімічному аналізаторі Chemray 420 (Китай). НТЗ визначали розрахунковим методом (Дао М.С., 2013).

Методом твердофазного імуоферментного аналізу оцінювали вміст у плазмі крові: феритину (набір ООО «Алкор-Био», Російська Федерація), гепсидину (набір Hepcidin-25 (human), Peptide Enzyme Immunoassay (EIA) Protocols, Peninsula Laboratories, LLC, США), ІЛ-6 (набір ЗАТ «Вектор-Бест», Російська Федерація) та високочутливого СРБ (ООО «Хема», Російська Федерація)

Рівень експресії гену ІкВ α визначали в підшкірно жировій клітковині, методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі “реального часу” (Real-time PCR) з використанням детектувального ампліфікатора ДТ-Лайт («ДНК-Технология», Росія) в реакційній суміші. Матеріал отримували 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). В якості референтного гену використовували ген гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогенази Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase (GAPDH). Для аналізу даних застосовували відносний Сt метод з розрахунком за формулою: $2^{-\Delta C_t}$.

Статистичну обробку даних проводили методом варіаційної статистики за допомогою статистичної програми GraphPad Prism версії 5.00 (USA, ліцензійний номер U1048-12MC) та програмного пакету SPSS 17.0 StatSoftInc., США, які дозволяють проводити параметричний та непараметричний статистичні аналізи. При нормальному розподілі достовірність відмінностей розраховували за допомогою t-критерію Стьюдента. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували парні непараметричні методи рангових критеріїв Вілкоксона та Манна-Уїтні. Критерій Колмогорова-Смірнова застосовували для перевірки відмінностей розподілів у незалежних вибірках. 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 $p < 0,05$.

Результати дослідження. На початковому етапі дослідження нами було вивчено антропометричні характеристики представлених груп жінок. Встановлено, що група жінок з ЗДА з нормальною масою тіла має ІМТ $22,7 \pm 1,33$ кг/м². Жінки груп з аліментарно-конституційним ожирінням, як з ЗДА так і без ЗДА, мали ІМТ ($31,1 \pm 0,97$ та $32,0 \pm 1,21$ кг/м² відповідно), що відповідає I ступеню ожиріння. Всі жінки цих груп мали абдомінальний тип відкладення жирової тканини (ОТ/ОС $0,88 \pm 0,03$ та $0,88 \pm 0,02$ відповідно).

Проведений аналіз до початку лікування гематологічних показників, а саме 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 менші за референтні значення. Зміни характерні для мікроцитарної (MCV $72,0 \pm 4,8$ та $71,6 \pm 5,1$ фл відповідно), гіпохромної (МСНС $316,6 \pm 16,4$ та $316,3 \pm 15,8$ г/л відповідно), (МСН $22,6 \pm 1,9$ та $22,7 \pm 1,8$ г/л відповідно) анемії (Hb $91,6 \pm 8,6$ та $90,4 \pm 10,3$ г/л відповідно).

Таким чином, розподіл хворих за основними гематологічними показниками червоного ростка крові та ступенем тяжкості анемії вказував на відсутність значимих відмінностей між групами з ЗДА, що дає можливість їх зіставлення.

Група жінок хворих на ожиріння без ЗДА не мала відхилень від референтних значень в гемограмі.

В дослідженні всі групи жінок з анеміями на початку обстеження мали рівень феритину в сироватці крові ≤ 12 нг/мл, що є показником справжнього залізодефіциту.

При проведенні аналізу цих груп виявили, що у жінок як з нормальною масою тіла, так і з ожирінням, рівні СЗ ($7,3 \pm 1,4$ і $5,6 \pm 2,3$ мкмоль/л відповідно) та НТЗ ($9,8 \pm 2,0$ і $7,7 \pm 3,3$ % відповідно) мали показники нижче за референтні значення, натомість показник ЗЗЗС ($73,8 \pm 1,3$ і $74,5 \pm 2,0$ мкмоль/л відповідно) був вище, що є критеріями ВООЗ для встановлення залізодефіцитного стану.

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

Також виявлено, що у групі жінок з ЗДА з ожирінням рівень феритину ($4,7 \pm 2,6$ нг/мл) вищий при порівнянні з групою з ЗДА та нормальною масою тіла ($3,5 \pm 2,9$ нг/мл). Кореляційним аналізом виявлено залежність між ІМТ та феритином у групі ЗДА з ожирінням ($R=0,36$, $p=0,04$)

Наше дослідження показало, що сироватковий гепсидин у всіх групах знаходився у межах його референтних значення ($0,2-25$ нг/мл).

При аналізі результатів ми отримали значення, що група хворих жінок з ожирінням без ЗДА мала рівень СРБ $21,3 \pm 12,0$ мг/мл. Групи 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), мали статистично знижені рівні його, за відсутності різниці між собою, але спостерігалась тенденція до підвищення рівня у хворих жінок з групи ЗДА та ожиріння.

Виявлено підвищений рівень ІЛ-6 в групі жінок з ожирінням без ЗДА ($2,1 \pm 1,4$ пг/мл), який вірогідно відрізнявся від показника груп 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).

За результатами 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.

На сьогоднішній день не існує даних, які демонструють взаємозв'язок рівня заліза, гепсидину в сироватці крові та NF-κB жирової тканини людини *in vivo*. Про активацію NF-κB може свідчити зміна експресії його інгібітора IκBa.

При порівнянні рівня експресії IκBa у жінок, хворих 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), з групою жінок з ожирінням без ЗДА ($0,035 \pm 0,03 \cdot 2^{-\Delta ct}$) достовірних відмінностей не виявлено.

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 Hb максимально наближаються до значення одиниці. Друга та третя компоненти взаєморізняться за антропометричними показниками та рівнем експресії гену IκBa з послідуочим явним приєднанням в четвертій та п'ятій компоненті рівня гепсидину та показника запалення СРБ у жінок з ожирінням.

Також було спрогнозовано, що група жінок з ЗДА та ожирінням має зміни якості життя при коморбідності цих двох патологій. Отже, при обробці даних самостійно заповненого хворими стандартизованого неспецифічного опитувальника SF-36 виявлено зниження показників фізичної активності (шкали фізичного функціонування, фізично-рольового функціонування та життєвої активності) у хворих жінок на ЗДА в поєднанні з ожирінням, що відображалося в обмеженні життєдіяльності хворих, з труднощами виконання обов'язкових повсякденних фізичних навантажень, підвищеної втомлюваності, відчуття нестачі енергії для повноцінної життєдіяльності. Додатково у жінок групи з ЗДА та ожирінням спостерігали вірогідно нижчі показники за шкалою загального стану здоров'я. 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.

У відповідності до завдань дослідження, проведено аналіз впливу кверцетину на гематологічні, імунологічні показники та клінічний перебіг ЗДА у жінок з ожирінням. Вибір кверцетину був обумовлений його здатністю прямо або опосередковано впливати на активність NF-κB.

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 ± 3 , так і 60 ± 3 дні лікування.

Виявлено, 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 з ожирінням лише на базисному лікуванні $25,6 \pm 11,9$ нг/мл ($p < 0,05$). Ці показники можуть свідчити про значимість впливу кверцетину та протизапальну його активність.

Рівень феритину у групі жінок з ЗДА та нормальною масою тіла після проведеного лікування склав $14,5 \pm 13,3$ нг/мл, що пояснюється попередніми дослідженнями про підвищення рівня ХЗНІ при ожирінні.

Визначено, що рівень гепсидину на 60 ± 3 дні лікування не мав достовірної розбіжності між жінками хворими на ЗДА, як у групі на комплексному так і на базисному лікуванні в групі з ожирінням та в групі з нормальною масою тіла ($6,8 \pm 4,8$; $5,7 \pm 3,7$; $6,1 \pm 3,23$ нг/мл відповідно).

При аналізі показника запальної реакції СРБ на 60 ± 3 дні лікування у групі жінок з ЗДА та ожиріння з додаванням кверцетину ($14,6 \pm 9,1$ мг/мл) в порівнянні з групою жінок з ЗДА та ожиріння на базисному лікуванні і групою жінок з ЗДА з нормальною масою тіла ($13,9 \pm 10,0$ та $14,4 \pm 5,9$ мг/мл відповідно), нами не виявлено достовірної розбіжності впливу комплексного лікування.

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.

Комплексне лікування жінок із ЗДА та ожирінням достовірно знижувало рівень ІЛ-6 ($0,9 \pm 0,8$ пг/мл) в порівнянні з такими ж пацієнтами, які отримували базисну терапію ($1,8 \pm 1,5$ пг/мл).

Далі нами було проаналізовано рівень експресії ІкВа в підшкірно жировій клітковині. 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 ІкВа в підшкірно жировій тканині на 60 ± 3 дні ($0,019 \pm 0,01$ та $0,036 \pm 0,02$ $2^{-\Delta Ct}$ відповідно).

Також в процесі лікування у групі жінок з ЗДА та ожирінням з додаванням кверцетину, нами було відмічено значиме покращення показників фізичного компоненту здоров'я, а саме – за шкалами фізично-рольового функціонування та життєвої активності на 60 ± 3 день ($p < 0,05$), в порівнянні з групою на базисному лікуванні, що може вказувати на позитивний вплив препарату кверцетину на покращення клініко-функціональних показників.

Узагальнюючи вищевикладене, проведене 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 – підтверджено той факт, що ожиріння впливає на обмін заліза, зменшуючи концентрацію іонної форми та збільшуючи депоновану.

З'ясовано що у жінок з ожирінням більш виражена системна запальна реакція за показниками високочутливого СРБ та ІЛ-6, яка істотно знижується при супутньому залізодефіциті та анемії. Цей факт підтверджується відновленням запальної відповіді при лікуванні сульфатом заліза, як у жінок з ожирінням, так і з нормальною масою тіла.

Таким чином, нами вперше було проведено аналіз ІМТ, показників обміну заліза в сироватці крові та одного з компонентів каскадної імунної відповіді – транскрипційного фактора NF-kB підшкірно жирової клітковини. Хоча не було визначено значимих статистичних розбіжностей у жінок з ЗДА, як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, в порівнянні з жінками лише з ожирінням, при лікуванні кверцетином рівень експресії гену ІкВа достовірно знизився.

Також в роботі було продемонстровано наявність ХЗНІ у досліджуваній популяції жінок та зниження її при лікуванні з додаванням кверцетину, а саме рівня медіатора ІЛ-6 та експресії гену ІкВа.

Отримані дані можливо поєднати з результатами робіт світової спільноти в пошуку епігенетичних підходів до лікування захворювань, в основі яких лежить ХЗНІ, та спрямувати терапію на центральні молекулярні основи розвитку запальної відповіді, а саме – каскад реакцій, пов'язаних з NF-kB.

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 залізовв'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 ($0,026 \pm 0,016$ $2^{-\Delta ct}$ та $0,03 \pm 0,019$ $2^{-\Delta ct}$ відповідно), в порівнянні з жінками хворими на ожиріння без залізодефіцитної анемії ($0,035 \pm 0,03$ $2^{-\Delta ct}$).
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 ± 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 ІкВа 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 залізов'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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ 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 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)*
 7. 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)*
 8. 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 публікації до друку)*
9. Недоборенко ВМ, Мамонтова ТВ, Кайдашев ПІ. 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)*

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. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Українська медична стоматологічна академія, Полтава, 2020.

Дисертація присвячена вивченню особливостей системного запалення у жінок, хворих на залізодефіцитну анемію, в поєднанні з ожирінням шляхом дослідження зв'язку обміну заліза із прозапальними цитокінами для розробки методу їх комплексного лікування.

У жінок з ожирінням розвиток дефіциту заліза та відповідно ЗДА викликає зниження рівня системної запальної відповіді (зменшення вмісту ІЛ-6 та високочутливого СРБ в сироватці крові).

Відновлення показників обміну заліза за допомогою препарату сульфата заліза (ІІ) викликало підвищення рівня системного запалення як у жінок з нормальною масою тіла, так і з ожирінням.

Включення кверцетину в комплексну терапію жінок із ЗДА та ожирінням запобігає підвищенню рівня системного запалення при прийомі препарату заліза (ІІ).

Продемонстрований можливий зв'язок системного запалення, гепсидину та NF-κB, як центральної ланки прозапальних сигналів регуляторних генів.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, ожиріння, NF- κ B, хронічне запалення низької інтенсивності, кверцетин.

АННОТАЦИЯ

Недоборенко В.М. Клинико-иммунологические особенности системного воспаления у женщин, больных ожирением в сочетании с железодефицитной анемией, и разработка метода их комплексного лечения. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, 2020.

Диссертация посвящена изучению особенностей системного воспаления у женщин, больных железодефицитной анемией в сочетании с ожирением, путем исследования связи обмена железа с провоспалительными цитокинами для разработки метода их комплексного лечения.

У женщин с ожирением развитие дефицита железа и, соответственно, ЖДА вызывает снижение уровня системного воспалительного ответа (уменьшение содержания ИЛ-6 и высокочувствительного СРБ в сыворотке крови).

Восстановление показателей обмена железа с помощью препарата сульфата железа (II) вызвало повышение уровня системного воспаления как у женщин с нормальной массой тела, так и с ожирением.

Включение кверцетина в комплексную терапию женщин с ЖДА и ожирением предотвращает повышение уровня системного воспаления при приеме препарата железа (II).

Продемонстрирована возможная связь системного воспаления, гепсидина и NF- κ B, как центрального звена провоспалительных сигналов регуляторных генов.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, ожирение, NF- κ B, хроническое воспаление низкой интенсивности, кверцетин.

SUMMARY

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. – Manuscript.

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

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

In obese women, the development of iron deficiency and, accordingly, IDA causes a decrease in the level of systemic inflammatory response (decrease in the content of IL-6 and high-sensitive CRP in the serum).

Restoration of iron metabolism with iron sulfate (II) caused an increase in systemic inflammation in both women with normal body weight and obesity.

The inclusion of quercetin in the comprehensive therapy of women with IDA and obesity prevents an increase in the level of systemic inflammation when taking iron (II).

The possible association of systemic inflammation, hepcidin and NF- κ B as the central link in proinflammatory signals of regulatory genes has been demonstrated.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|----------------|---|
| СРБ | - С-реактивний білок |
| НТЗ | - насичення трансферина залізом |
| NF- κ B | - ядерний фактор – κ B (nuclear factor κ B) |
| ІЛ | - інтерлейкін |
| ЗДА | - залізодефіцитна анемія |
| Нв | - гемоглобін |
| СЗ | - сироваткове залізо |
| ЗЗЗС | - залізовв'язувальної здатності сироватки |
| ІМТ | - індекс маси тіла |
| ОТ | - обвід талії |
| ОС | - обвід стегон |
| ХЗНІ | - хронічне запалення низької інтенсивності |
| MCV | - середній об'єм еритроциту (Mean Corpuscular Volume) |
| MCHC | - середня концентрація гемоглобіну в об'ємі еритроцитів (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) |
| MCH | - середній вміст гемоглобіну в еритроциті (Mean Corpuscular Hemoglobin) |
| ВООЗ | - Всесвітня організація охорони здоров'я |
| SF-36 | - опитувальник Medical Outcomes Study 36 Item Short Form Health Status |