

На правах рукописи

ЖДАНОВА
Екатерина Васильевна

**ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.00.16 - патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Томск – 2002

Работа выполнена в Тюменской государственной медицинской академии

Научный консультант:

доктор медицинских наук
профессор **Э.Н. Баркова**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук
профессор **Т.С. Федорова**

доктор медицинских наук
профессор **В.И. Агафонов**

доктор медицинских наук
ст. науч. сотр. **Л.А. Коломиец**

Ведущая организация:

Уральская государственная медицинская академия, 620219, г. Екатеринбург,
ул. Репина, .

Защита диссертации состоится "___" _____ 2002 г. в "___" ча-
сов на заседании диссертационного совета Д084.28.02 в Сибирском медицин-
ском университете (634050, г. Томск, Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Сибирского
медицинского университета (г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан "___" _____ 2002 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
д.м.н. профессор

Бражникова Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В соответствии с концепцией защиты материнства и детства ВОЗ в России разработана и принята федеральная целевая программа "Безопасное материнство". Безопасное материнство включает многочисленные аспекты здоровья как матери, так и ребенка, в том числе физические, психологические и социальные факторы благополучия беременной женщины до родов, во время родов и в послеродовом периоде, а также успешное рождение ребенка, готового к здоровому детству (В.И. Кулаков и др., 1998).

Один из важных факторов, ухудшающих качество здоровья беременных женщин и их детей, - железодефицитная анемия (ЖДА). За 10 лет (с 1988 по 1998 годы) заболеваемость ЖДА среди беременных в среднем по России возросла в 3 раза и составила 38,6%, по Тюменской области - в 7,7 раза (39,4%). ЖДА значительно отягощает гестационный период и роды, занимая второе место после гестозов среди факторов риска перинатальной, неонатальной и младенческой смертности. Высокая заболеваемость у детей, рожденных матерями с ЖДА, характерна и в постнатальном периоде (И.А. Шамов, С.Ш. Ахмедханов, 1991; С.Н. Вахромеева и др., 1996; С.В. Супрун и др., 2001).

Уже при скрытом дефиците железа (ДЖ) обеднение запасного и тканевого фондов проявляется в нарушениях психомоторного развития ребенка (J.D. Cook et al., 1999; S. Grantham-McGregor, C. Ani, 2001; V. Armstrong, 2002), дистрофических изменениях эпителия слизистых и кожи (В.Н. Петров, 1982; Л.И. Идельсон, 1985; В.В. Щедрунов и др., 1989), а также сниженной резистентности к инфекциям (В.П. Бисярина, Л.М. Казакова, 1979; Feng et al., 1994; W.D. Schoenherr, D.E. Jewell, 1997; D. Konig et al., 1998). Функциональная неполноценность иммунокомпетентных клеток и фагоцитов вследствие недостаточности железозависимых ферментов (В.Я. Шустов, 1973; Т.З. Марченко, 1985), дефектов модификации рецепторного аппарата клеток (M. Santos, M. de Sousa, 1994; J. Guan, J. Yang, 1997) и внутриклеточного метаболизма (K. Patanapanyasat et al., 1992; P. Brekelmans et al., 1994), а также нарушений межклеточных взаимодействий (G.M. Pighetti et al., 1998; T. Sipahi et al., 1998) лежит в

основе как врожденных, так и приобретенных иммунодефицитов (И.А. Себи-скверадзе, 1984; Т.П. Цыганкова, И.Г. Ермакова, 1989).

Неблагоприятное влияние ДЖ на здоровье диктует необходимость доно-зологической диагностики его латентной формы, что является важной задачей профилактической медицины. Сложность ранней диагностики скрытых форм ДЖ, связанная со значительной индивидуальной вариабельностью показателей метаболизма железа и гемопоза, обуславливает необходимость совершенствования как методических, так и методологических принципов оценки системы как в диагностическом, так и в прогностическом плане, а также способов коррекции ее нарушений.

Результаты многолетних исследований, проведенных в нашей лаборатории под руководством профессора Э.Н. Барковой, позволили выявить закономерности изменения хроноструктуры обмена железа и эритропоза в экстремальных условиях (О.В. Черноглазова, 1986), при дефиците железа (Е.В. Жданова, 1988; Э.Н. Баркова и др., 1991), при беременности (О.П. Гурова, 1997) и гемохроматозах (Е.В. Чесноков, 1991, А.Л. Коркин, 1993; О.В. Гуров, 1994), на основе чего разработаны хронобиологические критерии для дифференцировки состояний здоровья, адаптации и предболезни, а также способ хронодиагностики железодефицитных состояний (Э.Н. Баркова, Е.В. Жданова, 1989). Определена интегративная роль макрофагов в обмене железа (Е.В. Чесноков, 1991, А.Л. Коркин, 1993; О.В. Гуров, 1994) и выявлены особенности хроноструктуры метаболизма лимфоцитов при экстремальных воздействиях (Л.Н. Шатилович, 1994). Учитывая роль макрофагов в регуляции обмена железа (Н.Ю. Громыхина, В.А. Козлов, 1997; К.В. Raja et al., 1996; A. Scaccabarozzi et al., 2000), а также в качестве организаторов иммунного ответа и функционирования всей фагоцитарной системы (А. Н. Маянский, Д.Н. Маянский, 1989) и, кроме того, их высокую чувствительность к изменениям гормонального фона (Н. Ben-Hur et al., 1995; M. Cutolo et al., 1996; J. McLaren et al., 1996; Savita, U. Rai, 1998; R. Suenaga et al., 1998) и влияние на синтез половых стероидных гормонов (К. Hashii et al., 1998), можно предполо-

жить их интегрирующую функцию в формировании базального уровня реактивности организма как у здоровых лиц, так и ее нарушениях вследствие ДЖ.

Изменения реактивности организма, сформированные в результате скрытого ДЖ, предшествуют срыву адаптации при экстремальных воздействиях, например при беременности, что проявляется манифестацией ЖДА. Для оценки прочности системы необходимо, с одной стороны, разработать информативные критерии ее состояния и, с другой, выделить оптимальный период, характеризующийся максимальным напряжением адаптивных механизмов.

Эти факты аргументируют актуальность системного подхода к исследованию физиологических аспектов обмена железа во взаимосвязи всех его фондов – запасного, тканевого, транспортного и гемоглобинового – в условиях изменяющегося гормонального фона в течение менструального цикла (МЦ) у здоровых женщин репродуктивного возраста, что возможно только с биоритмологических позиций. Изучение инициальных механизмов формирования ДЖ необходимо для выделения комплекса информативных критериев, указывающих на дефицит микроэлемента еще до возможного наступления беременности на стадии планирования семьи. Очевидно, что выявление факторов риска ДЖ, формирование на этой основе групп повышенного риска и индивидуальное прогнозирование развития ЖДА и ее осложнений по результатам лабораторной диагностики у небеременных женщин должно быть положено в основу профилактики дефицита микроэлемента у беременных и их детей.

Цель исследования: определить роль гормональных механизмов регуляции пространственно-временной организации (ПВО) обмена железа и эритропоэза у женщин репродуктивного возраста и установить общие закономерности ее нарушений при железodefицитных состояниях (ЖДС).

Задачи исследования:

1. Установить особенности ПВО эритропоэза и обмена железа у здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста в различные фазы МЦ.
2. Определить ведущие механизмы перестройки ПВО эритропоэза и обмена железа при железodefицитных состояниях и обосновать информативность биоритмологических критериев ранней диагностики ДЖ.

3. Выявить закономерности изменений ПВО иммунологической реактивности при ДЖ.

4. Определить особенности ПВО эритропоза и обмена железа при физиологической беременности и беременности, осложненной ДЖ.

5. Разработать методологию хронодиагностики и индивидуального прогнозирования ДЖ у женщин репродуктивного возраста.

6. Обосновать принципы рациональной терапии ЖДС.

Научная новизна работы. Впервые проведено комплексное исследование суточной и сезонной динамики метаболизма железа и гемопоэза у здоровых женщин, определена зависимость ПВО эритропоза и обмена железа от фазы МЦ. Фундаментально обоснована роль гормональных механизмов в формировании ПВО эритропоза и обмена у женщин репродуктивного возраста.

Показано, что составными частями околосуточного ритма у женщин репродуктивного возраста являются 6 фаз МЦ. Обнаружены закономерные для каждой фазы МЦ амплитудно-фазовые взаимоотношения ритмов показателей метаболизма железа и эритропоза. Установлено, что физиологическая модуляция обмена железа на протяжении МЦ осуществляется посредством циклических изменений взаимодействия ПОЛ и АОС в мембранах клеток и плазме крови.

Выявлено, что напряжение ПОЛ и АОС при физиологической беременности обуславливает внутрисистемный десинхронизм ПВО эритропоза и обмена железа при сохранении циркадианных ритмов сидеремии и сидерурии. Активация эритропоза и связанная с ней интенсификация обмена железа способствуют формированию и манифестации ДЖ при беременности.

Проведен комплексный анализ механизмов реакции иммунной системы на циклические изменения гормонального фона у здоровых женщин. Установлены закономерности в реализации неспецифического ответа: снижение мощности фагоцитарной функции в начале и конце МЦ; увеличение поглотительной и переваривающей способности микро- и макрофагов на фоне физиологической иммунодепрессии в период овуляции и сразу после нее. Увеличению биоцидного потенциала фагоцитов в середине МЦ способствует возрастание устойчивости биологических мембран к ПОЛ. Полученные материалы углубляют теоретические представления о механизмах и специфике развития адаптационных перестроек в системе иммунитета в течение МЦ.

На основании положений о ПВО метаболизма железа у женщин обоснована возможность повышения информативности биоритмологических критериев для оценки метаболизма железа в клинико-диагностической практике. Показано, что нивелирование суточного ритма концентрации сывороточного железа (СЖ) у женщин в раннюю лютеиновую фазу является признаком латентного ДЖ.

Установлено, что поддержание эритроцитарного баланса и, одновременно, увеличение скорости оборота железа при его дефиците осуществляется путем активации альтернативных типов эритропоэза в костном мозге. Прогрессирующий ДЖ обуславливает угнетение нормального типа кинетики эритропоэза и десинхронизацию ПВО системы.

Впервые показано, что латентный ДЖ сопровождается нарушением хроноархитектоники ритмов показателей специфической и неспецифической резистентности при сохранении их абсолютных величин, что обуславливает снижение резервной мощности системы. Прогрессирующий ДЖ ведет к снижению поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов и моноцитов. Изменения хроноструктуры показателей метаболизма железа, эритропоэза, специфической и неспецифической резистентности при ЖДС свидетельствуют о внутрисистемной десинхронизации вследствие сдвигов в регуляторных механизмах, обеспечивающих поиск оптимального режима функции ПВО. На этой основе разработаны принципы прогнозирования ЖДС.

Разработаны патогенетические принципы хронофармакокоррекции ЖДС.

Практическая значимость.

1. Разработаны нормативные показатели эритропоэза, обмена железа, специфической и неспецифической резистентности для различных фаз МЦ у здоровых небеременных женщин детородного возраста.

2. Разработаны хронобиологические критерии для оценки метаболизма железа, которые целесообразно использовать в качестве объективных признаков дефицита микроэлемента. Определены оптимальные сроки МЦ для оптимизации хронодиагностики ДЖ у женщин - ранняя лютеиновая фаза.

3. Предложены критерии для прогнозирования манифестации ДЖ и его осложнений.

4. Разработаны методические рекомендации "Хронодиагностика железодефицитных состояний у женщин детородного возраста" для практического здравоохранения.

5. Разработан способ оптимизации ферротерапии ЖДА путем однократного в течение суток вечернего приема препаратов железа, позволяющего уменьшить дозу и побочное действие препарата. Способ лечения железодефицитных анемий признан изобретением (А.с. №1676626 от 15.05.1991, авторы Э.Н. Баркова, Е.В. Жданова, Е.М. Нигинский, Л.И. Верник).

На защиту выносятся следующие положения.

1. В механизмах формирования циркадианного ритма сидеремии существенная роль принадлежит наибольшей утилизации железа в ночные часы и его высвобождению при эритродиерезе в дневное время.

2. На протяжении МЦ у женщин изменяется интенсивность нормального и альтернативных путей кинетики эритропоэза в костном мозге, что обуславливает изменение интенсивности утилизации железа клетками - мишенями. Циклически изменяющиеся взаимоотношения ПОЛ и АОС модулируют циркадианную организацию эритропоэза и обмена железа.

3. Физиологическая иммунодепрессия с наибольшим угнетением Т-системы иммунитета, закономерная для периода овуляции, сопровождается увеличением поглотительной и переваривающей активности фагоцитов периферической крови.

4. Для ранней лютеиновой фазы МЦ закономерна наибольшая амплитуда колебаний концентрации СЖ в течение суток. Наличие разницы между утренней и ночной концентрациями СЖ, составляющей 4 – 8 мкмоль/л, свидетельствует о нормальном состоянии обмена железа. Сокращение этой разницы до 3,5 мкмоль/л и менее в этот период МЦ даже при сохранении эритроцитарного баланса является критерием скрытого ДЖ.

5. Поддержание эритроцитарного баланса при ДЖ осуществляется путем активации альтернативных путей эритропоэза в костном мозге.

6. Для ДЖ закономерно снижение специфической и неспецифической резистентности в организме, в основе которого – внутрисистемный десинхронизм метаболизма и функции моноцитов периферической крови.

Апробация работы. Основные положения работы доложены и обсуждены на Первом Международном конгрессе патофизиологов (Москва, 1991), пле-

нуме Сибирского общества патофизиологов (Новокузнецк, 1991), международной научно-практической конференции "Актуальные проблемы экологической хронобиологии и хрономедицины" (Екатеринбург, 1994), II съезде физиологов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 1995), международном симпозиуме "Биологически активные добавки к пище - нутрицевтики - и их использование с профилактической и лечебной целью при наиболее распространенных заболеваниях" (Тюмень, 1995), Первом Российском конгрессе по патофизиологии (Москва, 1996), III международном конгрессе по иммунореабилитации (Эйлат, 1997), Международном Форуме по проблемам науки, техники и образования (Москва, 1998), научной конференции с международным участием "Патофизиология обмена железа" (Тюмень, 1999), Западно-Сибирском терапевтическом форуме "Актуальные вопросы диагностики, лечения, профилактики наиболее распространенных заболеваний внутренних органов" (Тюмень, 2000), I международной конференции "Хроноструктура и хроноэкология репродуктивной функции" (Москва, 2000), Втором Российском конгрессе по патофизиологии (Москва, 2000), международных симпозиумах "Медицина и охрана здоровья – 98, 99, 2000; 2001" (Тюмень, 1998, 1999, 2000, 2001) .

Публикации. По теме диссертации опубликовано 40 работ, получено 1 авторское свидетельство, изданы методические рекомендации "Хронодиагностика железодефицитных состояний у женщин детородного возраста".

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (I и II глава), описания материалов и методов (III глава), изложения результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, практических рекомендаций, выводов и списка литературы. Диссертация изложена на 328 страницах машинописного текста. Список использованной литературы включает в себя 250 работ отечественных и 329 работ иностранных авторов. Диссертация документирована 154 таблицами и иллюстрирована 22 рисунками.

Контингент. Содержание работы. В ходе работы проведено обследование практически здоровых молодых женщин репродуктивного возраста - коренных жительниц Западной Сибири (студенты Тюменской медицинской академии). Всего обследована 181 небеременная женщина (170 из них в возрасте от 19 до 25 лет и 11 - от 26 до 35 лет) в течение 1989 – 1997 годов. Обследование проводили во все сезоны года. 13 женщин обследованы в течение года во

все сезоны, 97 женщин – дважды в течение одного и того же сезона с интервалом в 2 - 3 недели.

При обследовании женщин все показатели красной крови (содержание эритроцитов и гемоглобина в периферической крови и цветной показатель) соответствовали общепринятым нормативам, то есть ни у кого не выявлено анемии. 67 женщин (37%) отмечали наличие нарушений МЦ. У 10 женщин (5,5%) в анамнезе имелись сведения о диагностированной у них анемии в детском или юношеском возрасте. У 5 обследованных женщин (2,8%) анемия была диагностирована 1,5 – 3 года назад во время беременности.

Фазу МЦ у женщин верифицировали с помощью цитологического анализа буккальных соскобов и определения концентрации прогестерона в сыворотке крови.

Продолжительность МЦ цикла у обследованных женщин составляла 21 – 35 дней, в среднем и наиболее часто – 28 дней.

Со сроками беременности от 27 до 37 недель обследованы 33 женщины.

Ежедневный режим труда и отдыха обследуемых предполагал: сон с 23 до 7 часов, бодрствование с 7 до 23 ч, рабочее время с 8 до 16 ч. Режим питания трехразовый: завтрак с 7 ч до 7 ч 30 мин, обед с 13 до 14 ч, ужин с 19 ч до 19 ч 30 мин. За 3 дня до очередного обследования из пищи исключались продукты животного и растительного происхождения, содержащие легкоусвояемые соединения железа. Калораж и режим питания сохраняли ранее установленные нормативы. Обследуемые не применяли никаких лекарственных препаратов, гормональных контрацептивных средств, витаминных или минеральных пищевых добавок.

Кровь для исследования в количестве 7 мл брали из локтевой вены. В качестве антикоагулянта применяли гепарин (5000 ед.). Замеры изучаемых показателей проводили 4 раза в сутки через 6-часовые интервалы, начиная с 6 часов, и продолжали в 12, 18 и 24 ч. Сбор суточной мочи осуществлялся также с 6-часовыми интервалами.

Анализ обменных карт беременных и историй родов за 1994 и 1995 годы проведен по архивным материалам женской консультации муниципальной городской многопрофильной больницы г. Нового Уренгоя.

Методы исследования: Для цитологической оценки буккальных мазков использовали метод окраски по Papanicolaou (Н.-J. Soost, S. Baur, 1980). Концентрацию железа в сыворотке крови (СЖ) и моче и общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС) определяли дифенил-фенантролиновым методом с помощью наборов реактивов "Лахема" (Чехия), концентрацию сывороточного ферритина - иммунорадиометрическим методом с помощью наборов "ИРМО – Ферритин" ("Полымя", Минск). Исследование содержания эритроцитов, гемоглобина, ретикулоцитов и эритроцитометрический анализ проводили стандартными гематологическими методами (И. Тодоров, 1963). Эритрокинетические параметры - суточную продукцию эритроцитов (ПЭ) и продолжительность их жизни определяли по методу Е.Н. Мосягиной (1962; 1976). Для определения содержания ТБК-позитивного материала в эритроцитах, сыворотке крови и моче, концентрации диеновых и триеновых конъюгатов в цельной крови, эритроцитах и сыворотке использовали методы И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили (1977), активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) в эритроцитах определяли методом количественной цитохимии по усовершенствованному способу Р.П. Нарцисова (Э.Н. Баркова и др., 1986). Активность антиоксидантной системы оценивали по концентрации α -токоферола в плазме крови и мембранах эритроцитов (I. Martines, 1964) и содержанию витамина С в плазме крови (П. Джорджеску, Е. Пэунеску, 1963). Количество прогестерона в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом с помощью набора реактивов СТЕРОН – П - ^{125}I ("Полымя", Минск).

Определение общего количества лейкоцитов и количественную оценку основных популяций клеток (эозинофилов, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов) осуществляли с помощью общепринятых в клинко-лабораторной практике методов (И. Тодоров, 1963).

Популяционный состав лимфоцитов анализировали с помощью методов розеткообразования (РО): Т-лимфоциты - по РО с эритроцитами барана, В-лимфоциты - по РО с эритроцитами мыши, количество 0-лимфоцитов рассчитывали по формуле: $100\% - (T_{06} + B)\%$. По РО с эритроцитами барана после инкубации с теофиллином выявляли Т-хелперы (T_h); Т-супрессоры (T_s) = $T_{06} - T_h$.

Иммуноглобулины классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле (Manchini et al., 1964).

Фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови оценивали по способности интактных и активированных фагоцитов поглощать частицы латекса. В фиксированных и окрашенных мазках крови, после инкубации ее с 0,1% суспензией латекса при 37⁰С в течение 45 мин, определяли фагоцитарный индекс (% фагоцитирующих клеток) и фагоцитарное число (среднее количество поглощенных частиц на один фагоцит). Для определения резервной мощности фагоцитов к инкубационной смеси добавляли 25 мкг/мл пирогенала.

НСТ – тест определяли с помощью модифицированного метода Б.С. Нагоева (1983) с использованием пара-нитротетразолия фиолетового. В окрашенных 0,1% водным раствором сафранина мазках подсчитывали процент клеток, содержащих гранулы формазана, и среднее количество гранул на активную клетку. Для определения резервной мощности НСТ-теста к инкубационной смеси добавляли 25 мкг/мл пирогенала.

Все показатели оценивали в относительных (%) и в абсолютных ($\cdot 10^9$ /л) величинах.

Результаты исследования обрабатывали методами вариационной статистики и корреляционного анализа (Г.Ф. Лакин, 1990). Для автоматизации статистической обработки результатов исследования и их графического представления использован программный пакет Statistica for Windows Release 4.3 Statsfort. Inc. 1995. Одновременно проведена специальная математическая обработка данных по программе "Косинор" (F. Halberg, 1964) для оценки следующих параметров циркадианных ритмов: мезор - среднесуточный уровень; акрофаза - время максимального значения показателя; амплитуда - отклонение максимального и минимального значений от мезора.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Временная организация обмена железа и эритропоэза у женщин репродуктивного возраста

Анализ цитологической картины буккальных мазков, расчет процентного соотношения клеток различной степени зрелости (индексов созревания) и карнопикнотических индексов позволили выявить 6 типов их сочетаний (табл. 1), соответствующих фазам МЦ. Учитывая зависимость изменений параметров клеток буккального эпителия от циклических вариаций гормонального фона

(Н.-J. Soost, S. Baur, 1980; И.Г. Герасимов, О.А. Калущкая, 1996), МЦ у женщин разделен на 6 фаз:

- I фаза - десквамации – 1 – 4 дни цикла;
- II фаза - ранняя фолликулиновая – 5 – 7 дни цикла;
- III фаза - поздняя фолликулиновая – 8 – 12 дни цикла;
- IV фаза - овуляции – 13 – 18 дни цикла;
- V фаза - ранняя лютеиновая – 19 – 24 день цикла;
- VI фаза - поздняя лютеиновая – 25 – 28 дни цикла.

Таблица 1

Динамика цитологической картины буккальных мазков у здоровых женщин в течение МЦ (M±d)

| Дни МЦ | Индекс созревания | | | Кариопикнотический индекс |
|---------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| | парабазальные клетки, % | промежуточные клетки, % | поверхностные клетки, % | |
| 1 - 4 | 0,5±0,2 | 72,0±5,2 | 27,5±2,5 | 30,7±2,3 |
| 5 - 7 | 0 | 73,2±1,8 | 27,3±1,9 | 91,7±2,4 |
| 8 - 12 | 0 | 62,0±7,0 | 39,7±5,1 | 38,9±6,8 |
| 13 - 18 | 0 | 41,8±5,3 | 58,2±6,2 | 55,8±3,8 |
| 19 - 24 | 0 | 51,4±3,5 | 48,6±3,8 | 63,8±4,5 |
| 25 - 28 | 0 | 75,3±3,0 | 18,1±2,3 | 76,2±19,4 |

Результаты анализа буккального эпителия в 88% случаев соответствовали фазе МЦ, определенной анамнестически. Продолжительность каждой из 6 фаз МЦ составляла 4 - 5 суток, что соответствует циркасемисептанным или полунедельным периодам, которые являются составными частями околосемянного ритма.

Нами установлено, что околосемянная динамика концентрации СЖ у здоровых женщин характеризуется довольно стабильными среднесуточными значениями, а также постоянством фазовых характеристик циркадианного ритма (рис. 1). Однако амплитуда околосемянного ритма сидеремии закономерно изменяется на протяжении МЦ (рис. 1). Изменениям размаха колебаний содержания железа в сыворотке крови соответствуют вариации мезоров ПЭ и ее амплитудных характеристик, зависящих от фазы МЦ (рис. 2). Аналогичные полунедельные составляющие выявлены нами в околосемянных ритмах показателей ПОЛ и АОС, а также параметров специфической и неспецифической

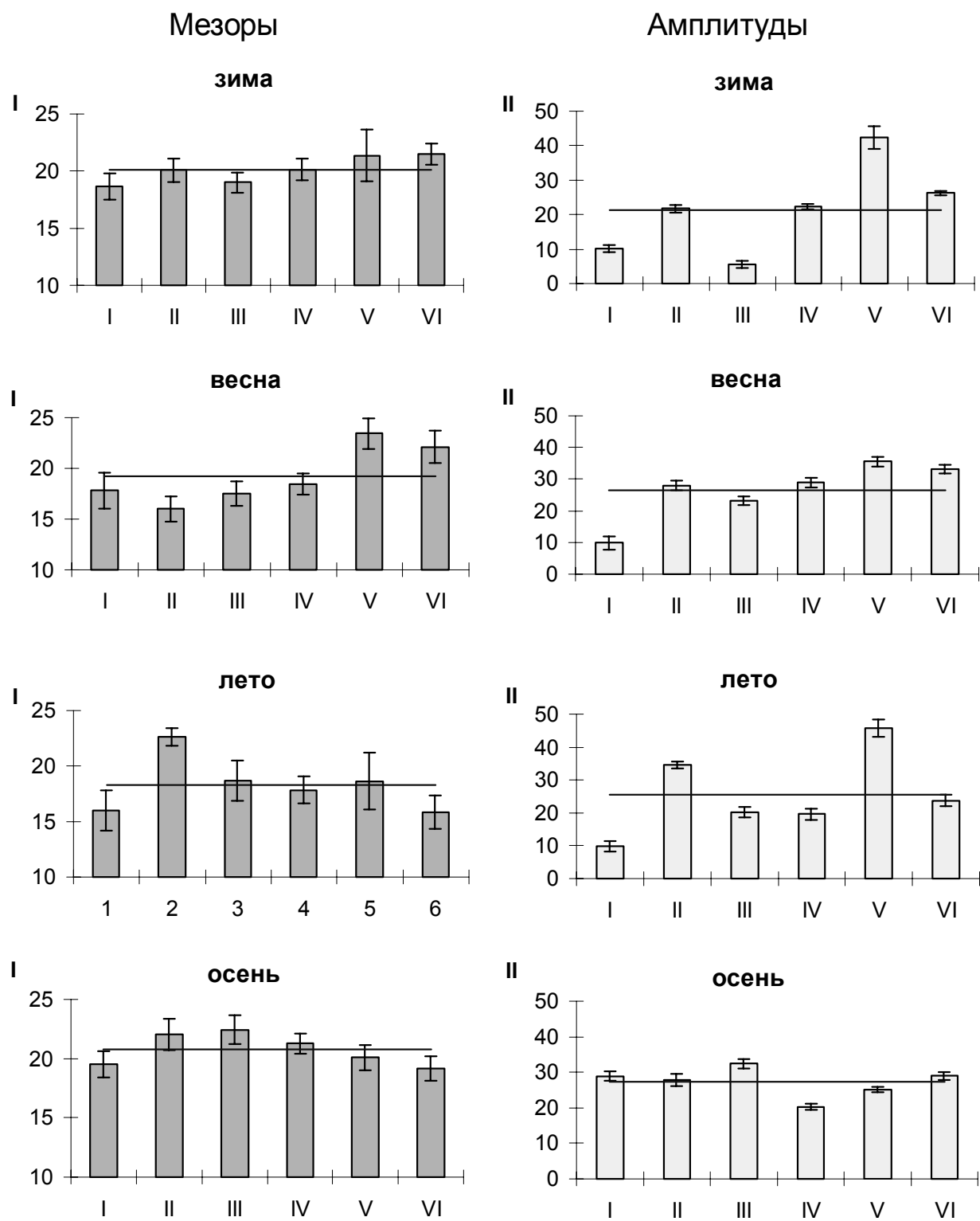


Рис. 1. Динамика изменений мезоров и амплитуд циркадианного ритма концентрации СЖ у здоровых женщин в течение МЦ в различные сезоны года. Сплошной линией обозначено среднецикловое значение.

Примечание: по оси абсцисс фазы МЦ;
 по осям ординат I - мезоры концентрации СЖ, мкмоль/л;
 по осям ординат II - амплитуды концентрации СЖ, % от мезора.

резистентности. Соответственно 6 фазам МЦ изменяются амплитудные, а также фазовые характеристики циркадианных ритмов, которые модулируют циркадианную организацию всей системы. Среднесуточные значения показателей в меньшей степени зависят от фазы МЦ. Очевидно, что 4-5 - суточные, или циркасемисептанные, периоды отражают изменения гормонального профиля организма на протяжении МЦ, организуя 6 компонентов 28 - 30 дневного цикла.

Таким образом, овариально-менструальный цикл является доминирующим периодом в организме женщины, он наследственно запрограммирован и обеспечивает продолжение рода. В его осуществлении, наряду с репродуктивной системой, принимают участие все системы жизнеобеспечения. Интеграция и согласование ритмов с различной периодичностью реализуют индивидуальную адаптацию к изменяющимся условиям внешней среды, обеспечивая при этом как выполнение основной программы организма, так и достаточную мобильность систем.

Сопоставление ритмометрических параметров изученных нами показателей обмена железа, эритропоэза и концентрации непрямого билирубина в плазме крови подтвердило, что существенную роль в формировании временной организации метаболизма железа играют утилизация железа эритроидными клетками костного мозга и поступление элемента из клеток РЭС при эритродиерезе. Эта закономерность проявляется в любую фазу МЦ и не зависит от сезона года. Однако поддержание постоянного эритроцитарного баланса на протяжении МЦ осуществляется на фоне различной активности эритропоэза и интенсивности эритродиереза. Механизмами, модулирующими эритропоэз в костном мозге, выход молодых клеток в периферическую кровь, а также продолжительность жизни эритроцитов, являются циклически изменяющиеся взаимоотношения между ПОЛ и АОС.

Полученные нами результаты, как и данные других авторов (А.Р. Бабаянц и др., 1985; Н.А. Агаджанян и др., 1998; С.И. Краюшкин, В.Г. Зайцев, 1998; S.C. Chung et al., 1999), свидетельствуют о несущественных изменениях среднесуточных значений показателей ПОЛ и АОС в плазме крови в течение МЦ. Совпадение фазовых характеристик циркадианных ритмов концентрации ТБК-позитивного материала, диеновых и триеновых конъюгатов

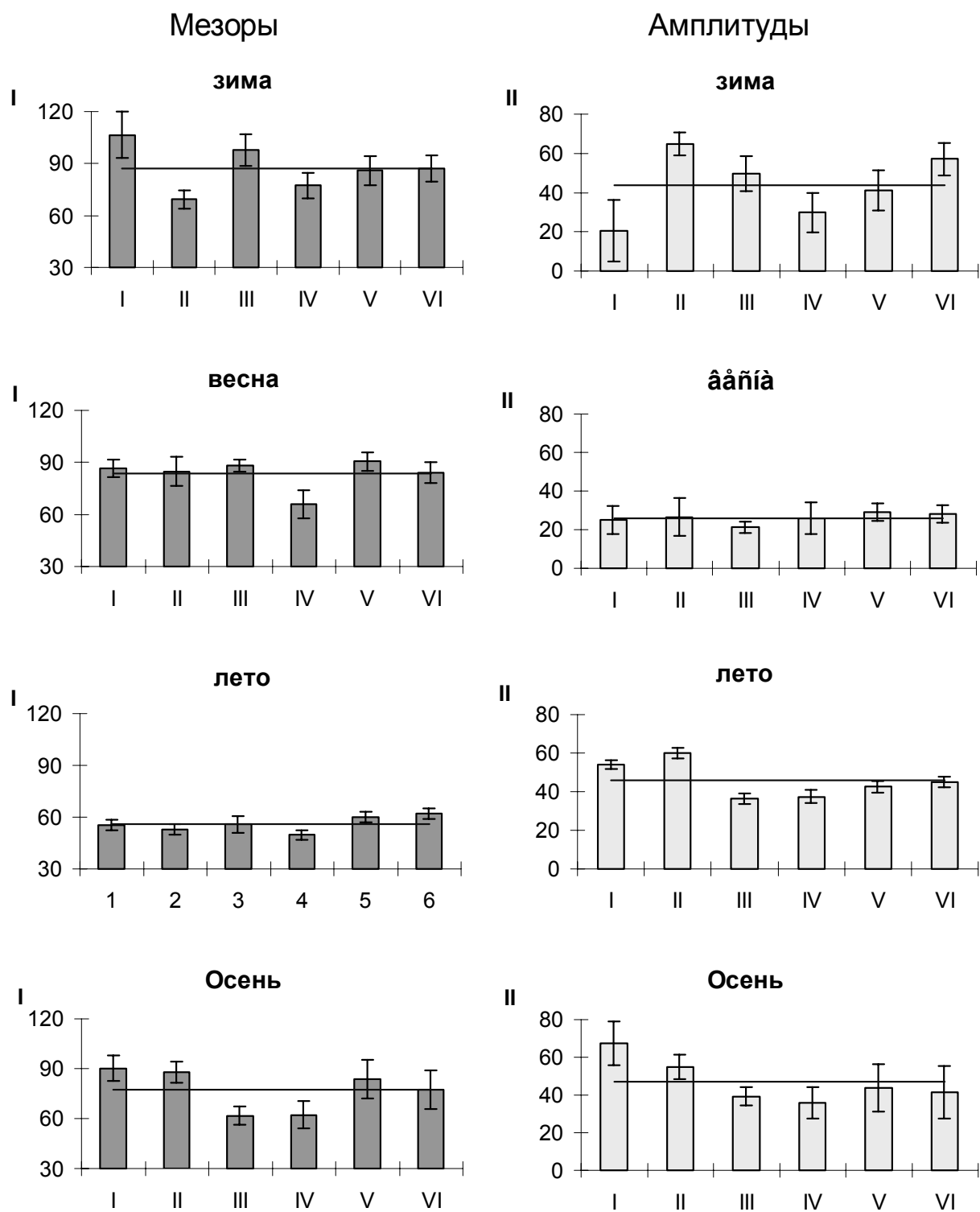


Рис. 2. Динамика изменений мезоров и амплитуд циркадианного ритма продукции эритроцитов у здоровых женщин в течение МЦ в различные сезоны года. Сплошной линией обозначено среднецикловое значение.

Примечание: по оси абсцисс фазы МЦ;

по осям ординат I - мезоры СПЭ, $\times 10^9/\text{л}$;

по осям ординат II - амплитуды СПЭ, % от мезора.

цельной крови, плазмы и эритроцитов обусловлены высокой скоростью процесса.

Нами установлены закономерности изменения в соотношениях ПОЛ и АОС на протяжении МЦ. Увеличение активности ПОЛ и снижение мощности неферментативного компонента АОС в эритроцитах отмечено в начале и в конце цикла. Во время овуляции содержание продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов значительно снижается (рис. 3). В плазме крови, напротив, интенсивность ПОЛ возрастает в овуляцию и снижается в другие фазы цикла (рис. 3). Циклические вариации активности ПОЛ в плазме крови на протяжении МЦ тесно связаны с изменениями титров половых гормонов. Небольшая активация ПОЛ плазмы крови в самом начале МЦ происходит на фоне повышенных концентраций гонадотропинов, обладающих прооксидантным эффектом (M. Sawada, J.C. Carlson, 1996). Нарастание титра эстрогенов, которым присуще антиоксидантное действие (Ю.П. Денисов, 1981; А.И. Гнытышак, В.Н. Дрыжак, 1991; Э.А. Локшина, 1992), в раннюю фолликулиновую фазу способствует ингибции ПОЛ. Максимум активности свободнорадикального окисления соответствует овуляторному пику гонадотропинов. Возрастание титров стероидных гормонов - прогестерона и эстрогенов - после овуляции сопровождается уменьшением интенсивности ПОЛ.

Вариации интенсивности ПОЛ в мембранах эритроидных клеток на протяжении МЦ определяют их митотическую и биосинтетическую активность за счет изменения проницаемости мембран кроветворных клеток для гуморальных индукторов и предшественников синтеза нуклеиновых кислот. ПОЛ модулирует поступление стероидных гормонов внутрь клеток, где они связываются с цитозольными и ядерными рецепторами, а также подвижность мембранных рецепторов, в частности эритропоэтиновых. Изменение фазового состояния мембран на фоне различной активности ПОЛ может трансформировать трансферрин-зависимый захват железа эритроидными клетками (Qian Zhong Ming, Tang Pak Zai, 1995).

Активация ПОЛ в мембранах эритроидных клеток в начале МЦ сопровождается усилением образования короткоживущих эритроцитов - микроцитов. Свидетельством напряжения эритропоэза в фазу десквамации является сокращение амплитуды циркадианного ритма ПЭ. Акрофаза циркадианного ритма ПЭ приходится на ночное время и синхронизирована с численностью

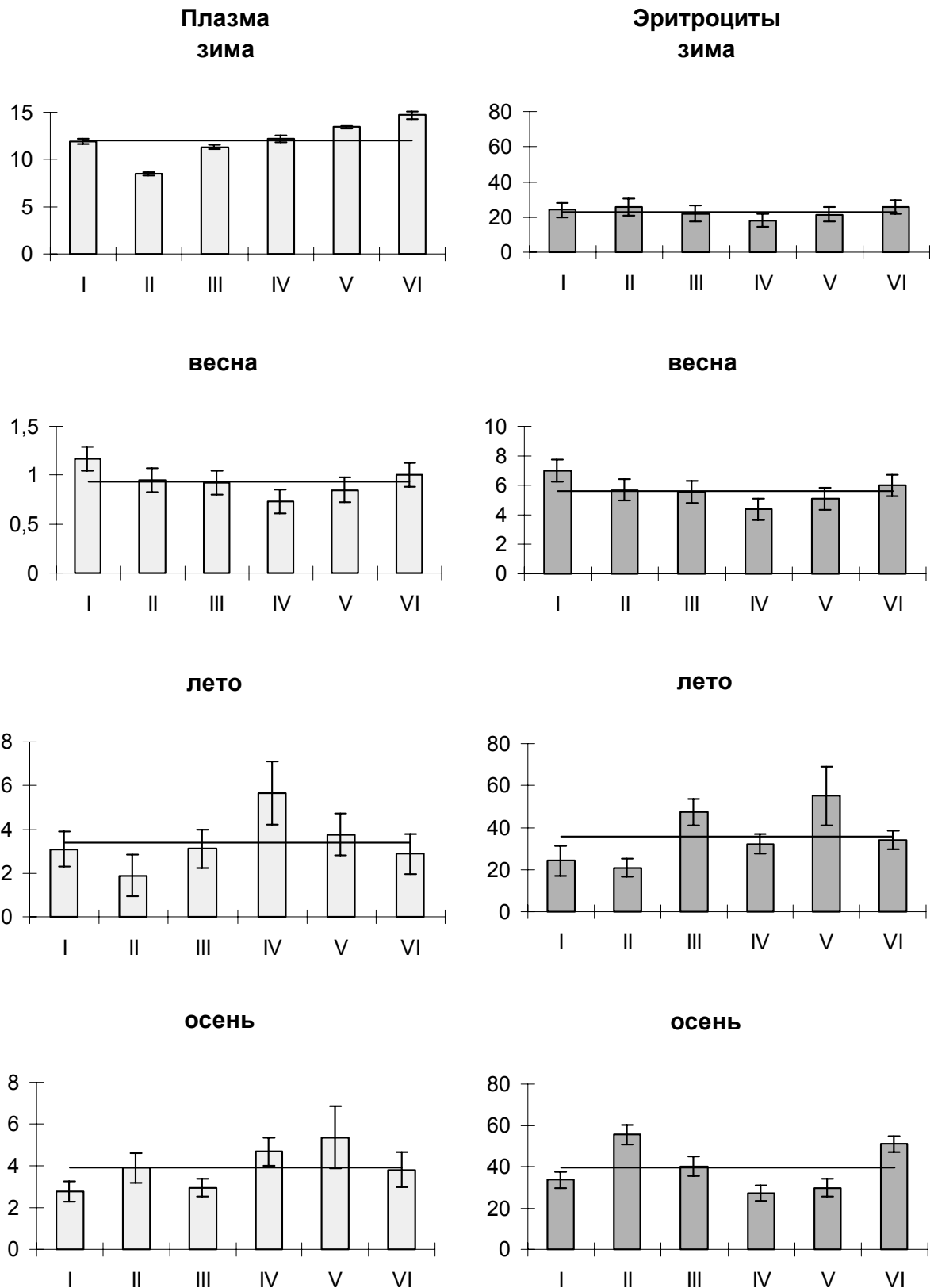


Рис. 3. Динамика изменений мезоров отношения ТБК-пм/ α -токоферол в плазме и эритроцитах у здоровых женщин в течение МЦ в различные сезоны года.

Примечание: по осям абсцисс - фазы МЦ;

по осям ординат - величина коэффициента.

популяций со средней и высокой активностью Г-6-ФДГ (рис. 4). Повышенное свободнорадикальное окисление в мембранах циркулирующих эритроцитов также способствует их быстрому старению, тем более, что накопление в клетках малонового и других альдегидов приводит к снижению активности мембраносвязанной Г-6-ФДГ (Ohyashiki Takao et al., 1995). Сокращение средней продолжительности жизни эритроцитов сопровождается увеличением в периферической крови количества микроцитов, обладающих низкой активностью Г-6-ФДГ. Невысокая степень значимости отрицательной корреляции между суточной динамикой концентрации СЖ и ПЭ ($r=-0,79$; $P<0,5$), а также отсутствие корреляции между динамикой СЖ и концентрации непрямого билирубина ($r=-0,20$; $P>0,5$) свидетельствуют о десинхронизации системы в этот период цикла. Это положение подтверждается нивелированием суточных ритмов СЖ и коэффициента насыщения трансферрина (КНТ).

В раннюю фолликулиновую фазу происходит снижение мезора ПЭ на фоне увеличения титра эстрогенов, которые уменьшают активность синтетазы δ -аминолевулиновой кислоты и тем самым ингибируют эритропоэз в костном мозге. Эта фаза МЦ характеризуется довольно высокими амплитудами циркадианных ритмов СЖ и ПЭ, что связано с активацией эритропоэза в вечернее время и уменьшением его интенсивности в утренние и дневные часы. Количество низкоактивных микроцитов уменьшается, возрастает процент нормоцитов и макроцитов. Короткоживущие микроциты с низкой активностью Г-6-ФДГ завершают свой жизненный путь. При этом снижается амплитуда непрямого билирубина. На основании высокой степени положительной корреляции между концентрациями СЖ и непрямого билирубина ($r=+0,82$; $P<0,05$) правомерен вывод о значительном влиянии интенсивности эритродиереза на формирование суточной динамики СЖ. Для этой фазы МЦ характерно повышение ОЖСС и резервной емкости трансферрина, а также низкие значения КНТ, которые можно расценить как показатели латентного дефицита железа. Однако во второй половине МЦ их величина соответствует общепринятым нормативам, что зафиксировано при повторном обследовании здоровых женщин. Рост ОЖСС, вероятнее всего, связан с анаболическим эффектом транзиторной гиперандрогенемии (J.M. Martins et al. 1998).

Низкая степень корреляционной зависимости между суточной динамикой СЖ, ОЖСС и КНТ, а также между динамикой ПЭ и концентрацией СЖ сохраняется в течение всей первой половины МЦ и в период овуляции. Физиологический десинхронизм у женщин может сопровождаться нивелированием циркадианного ритма концентрации СЖ (рис. 4).

В период овуляции эффект эритропоэтина потенцируют высокие уровни гормонов, стимулирующие анаболические процессы. Этим можно объяснить активацию терминального эритропоэза в костном мозге. За счет возрастания количества макроцитов и нормоцитов увеличивается средний диаметр циркулирующих эритроцитов. Параллельно с этим растет популяция высокоактивных клеток. Уменьшение в периферической крови содержания микроцитов с низкой активностью Г-6-ФДГ связано с ограничением ингибирующего эффекта эстрогенов на биосинтез гемоглобина. Снижение активности эритропоэза в костном мозге, о чем свидетельствует сокращение мезора ПЭ и амплитуды ее ритма в эту фазу МЦ, сопровождается сокращением количества ретикулоцитов в периферической крови. Циркадианные ритмы содержания эритроцитов и гемоглобина в крови в этот период цикла нивелированы. Выявлена низкая значимость отрицательной корреляции между концентрацией СЖ и ПЭ. Внутрисистемный десинхронизм метаболизма железа во время овуляции сопровождается максимальной экскрецией железа с мочой.

Ранняя лютеиновая фаза характеризуется стабилизацией обмена железа. Возрастание мезора продукции эритроцитов в костном мозге сопровождается увеличением амплитуды ритма показателя (рис. 5). Очевидно, что на фоне высоких концентраций прогестерона ингибирующий эффект на эритропоэз эстрогенов, титр которых довольно высок в постовуляторном периоде, нивелируется. Вполне возможно, что стимуляция эритропоэза в костном мозге связана с активацией системы макрофагов. Именно в раннюю лютеиновую фазу нами выявлено увеличение количества активных моноцитов. Известно, что активированные макрофаги растормаживают лейко- и эритропоэз (А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский, 1989).

Стимуляция продукции эритроцитов в костном мозге в ночное время суток, увеличение популяции нормоцитов и эритроцитов со средней активностью Г-6-ФДГ в периферической крови связаны с преобладанием нормального пути кинетики эритропоэза. Интенсивная утилизация железа эритроидными клетка-

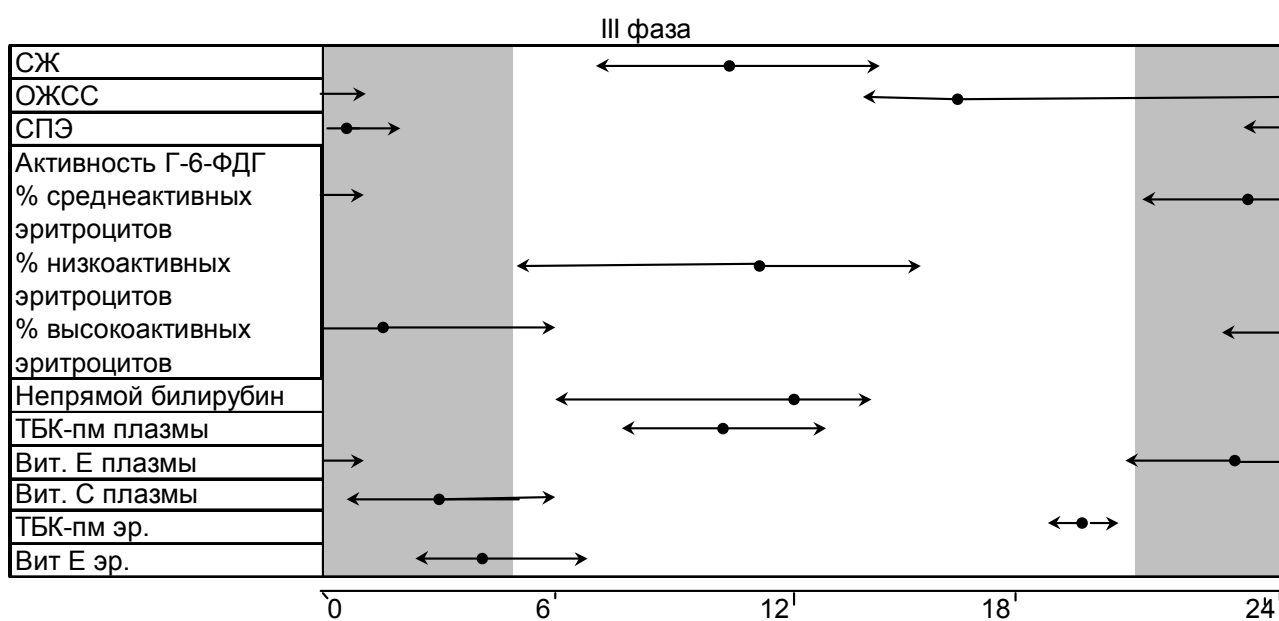
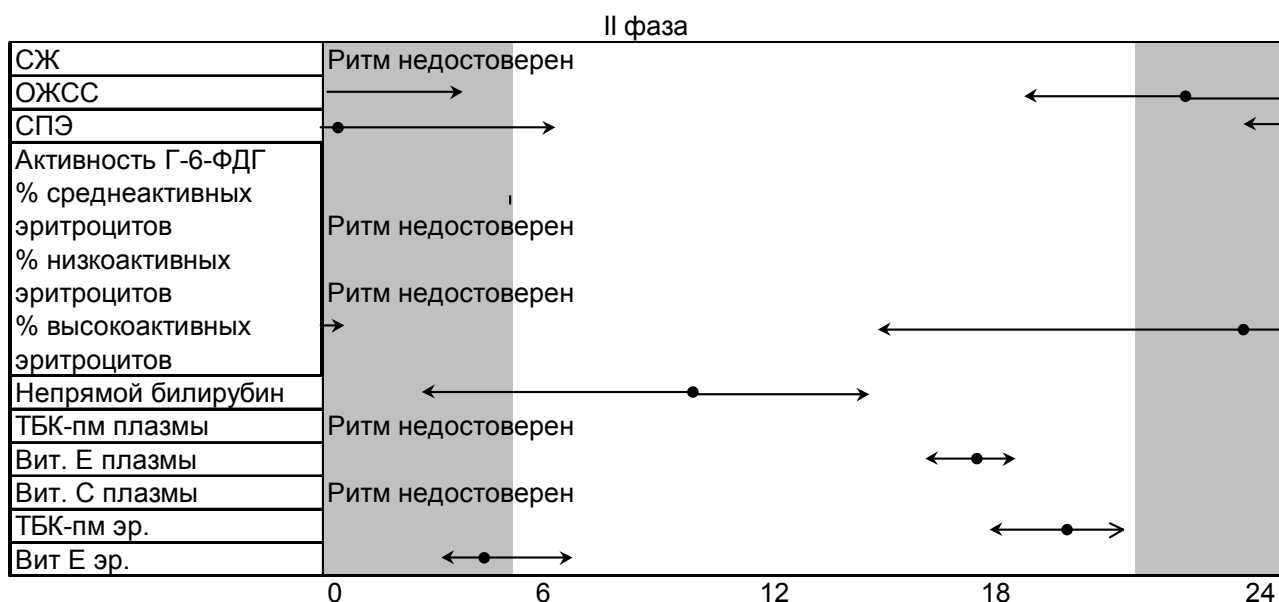
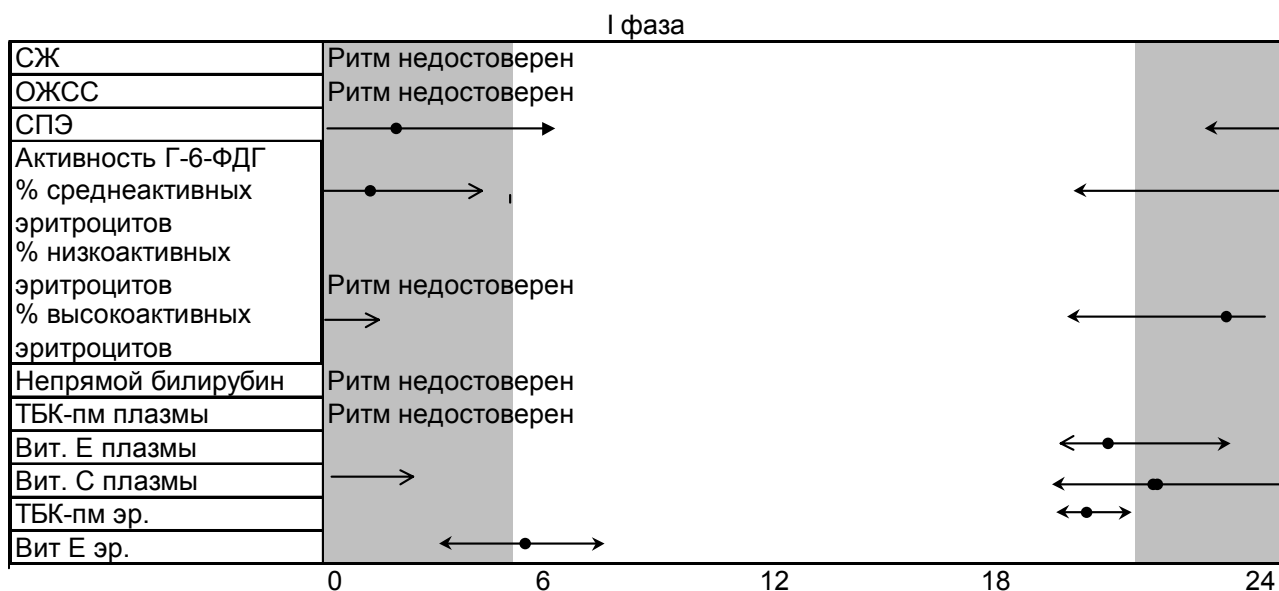


Рис. 4. Акрофазы ритмов показателей метаболизма железа, эритропоэза, ПОЛ и АОС у здоровых женщин в I - III фазы МЦ.

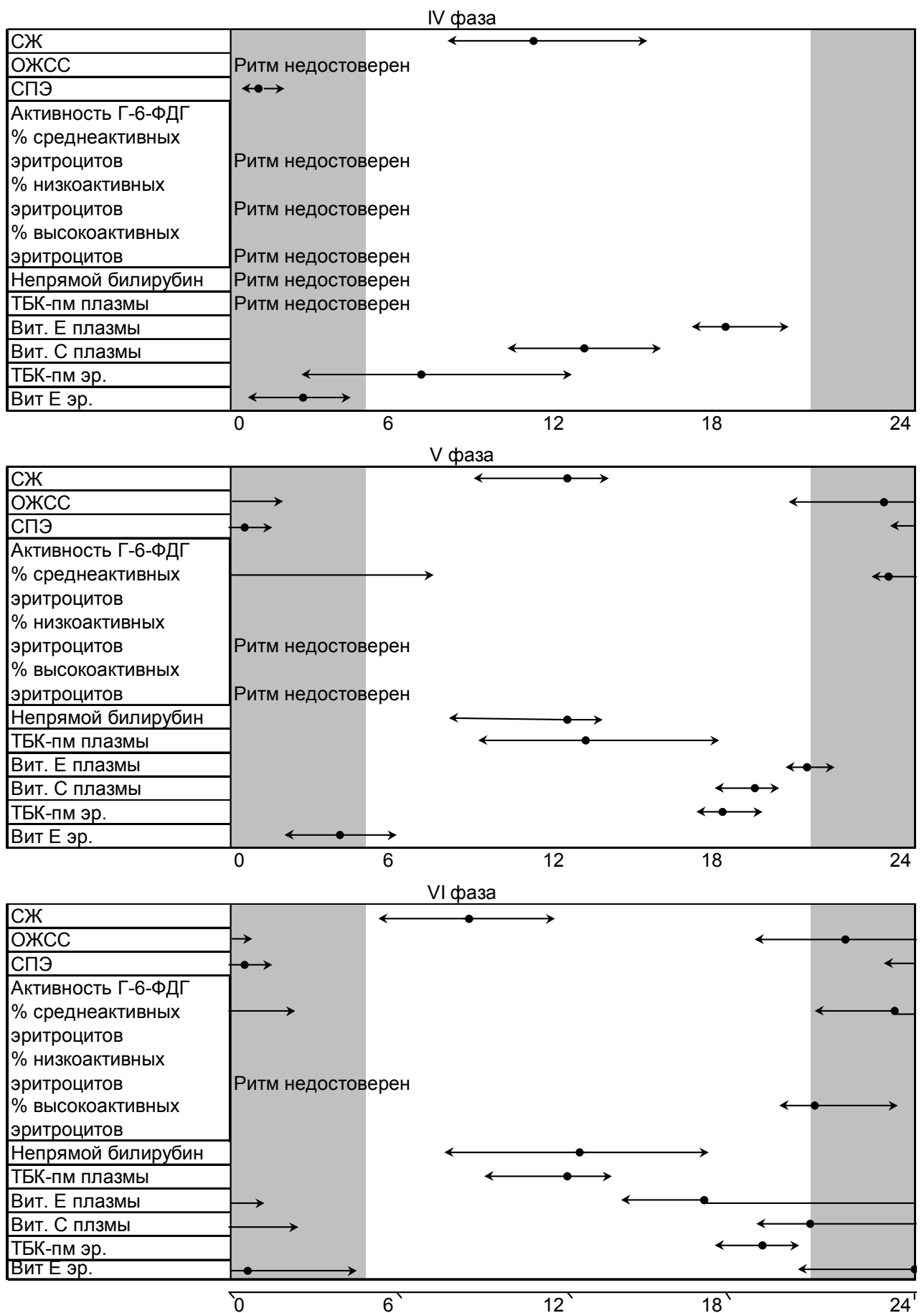


Рис. 5. Акрофазы ритмов показателей метаболизма железа, эритропоэза, ПОЛ и АОС у здоровых женщин в IV - VI фазы МЦ.

ми в вечерне-ночное время и прирост его концентрации днем за счет эритродиереза обуславливают наибольшую амплитуду ритма СЖ. Степень отрицательной корреляции между динамикой концентрации СЖ и ПЭ становится максимальной ($r=-0,93$; $P<0,01$), как и степень положительной корреляции между СЖ и непрямым билирубином ($r=+0,82$; $P<0,05$). Повышение степени синхронизации суточной динамики показателей метаболизма железа и эритропоэза (рис. 5), а также возрастание амплитуд их колебаний указывают на активацию адаптационных возможностей, что характеризуется минимальным напряжением регуляторных механизмов и достаточным функциональным резервом (Г.Д. Губин, 1986; Н.А. Агаджанян и др., 1998). Эффективная утилизация железа эритроидными клетками в постовуляторном периоде сопровождается наименьшей величиной суточной экскреции элемента с мочой.

В позднюю лютеиновую фазу вновь появляются признаки десинхронизации системы. Значительно уменьшаются корреляционные связи между СЖ и ПЭ; СЖ и непрямым билирубином. Несмотря на то, что амплитуда СЖ остается довольно высокой, о напряжении системы свидетельствует рост ОЖСС и резервной емкости трансферрина, снижение КНТ, а также рассогласование ритмов СЖ, ОЖСС и КНТ (рис. 5).

Таким образом, ведущую роль в формировании временной организации метаболизма железа играют утилизация железа эритроидными клетками костного мозга и поступление элемента из клеток РЭС при эритродиерезе. Однако напряжение метаболизма железа у женщин изменяется в течение МЦ, что связано с различной интенсивностью нормального и альтернативных типов эритропоэза в костном мозге. Физиологическая десинхронизация эритропоэза и метаболизма железа имеет место в течение всей первой половины МЦ, что особенно выражено в фазы десквамации и овуляции. Наиболее стабильные временные взаимоотношения между обменом железа, эритропоэтической функцией костного мозга и эритродиерезом формируются в раннюю лютеиновую фазу МЦ, что свидетельствует о согласованности функционирования различных уровней эритроцитарной системы наряду с другими компонентами системы кислородного бюджета организма (И.Г. Герасимов, Е.Н. Приходько, 1996; И.К. Жмакин, О.А. Балбатун, 1996; Н.А. Агаджанян и др., 1998; А.М. Ходорович, 1998; V. Curtis et al., 1996; T. Matsuo et al., 1999).

В раннюю лютеиновую фазу МЦ у 81% обследованных женщин выявлена закономерная ритмичность концентрации СЖ на протяжении суток: наличие максимума днем и минимума в вечерне-ночное время. Несмотря на то, что в эту фазу МЦ возрастала индивидуальная вариабельность значений сидеремии, причем в большей степени в утренние и дневные часы, чем в вечерне-ночные, разница между утренней и вечерней концентрациями СЖ составляла 4 - 8 мкмоль/л. Восстановление ритма сидеремии в раннюю лютеиновую фазу наблюдалось даже при наличии его нарушений в первую половину цикла или в период овуляции. Однако у 19% обследованных женщин восстановление циркадианного ритма концентрации СЖ в раннюю лютеиновую фазу не происходило. Среднесуточные значения концентрации СЖ соответствовали таковым у женщин с нормальным ритмом сидеремии. Отсутствие значимого ритма концентрации СЖ у этих женщин сопровождалось периодической ночной гипосидеремией (концентрация СЖ в 24 ч была ниже 10 мкмоль/л), снижением концентрации сывороточного ферритина до 12 нмоль/л и менее, возрастанием ОЖСС свыше 90 мкмоль/л и уменьшением КНТ до 19% и менее.

Таким образом, на основании хронобиологической оценки метаболизма железа сделан вывод о наличии у этих женщин скрытого дефицита железа, что подтверждено снижением концентрации сывороточного ферритина.

Учитывая особенности метаболизма железа на протяжении МЦ, установлено, что ранняя лютеиновая фаза является оптимальным периодом для проведения хронодиагностики дефицита железа у женщин. Для определения срока выявления латентного ДЖ у женщин репродуктивного возраста, учитывая индивидуальную продолжительность МЦ, разработана формула:

$$L - 6 \pm (0,11 \cdot L),$$

где L - продолжительность МЦ.

Использование хронобиологического подхода для диагностики скрытого ДЖ позволяет оценить обмен железа и выявить его нарушения, когда среднесуточные значения сидеремии соответствуют нормативным данным. Проведение хронодиагностики ЖДС в раннюю лютеиновую фазу МЦ повышает информативность исследования и снижает вероятность получения ложноположительных результатов на фоне физиологического десинхронизации обмена железа.

Индивидуальная оценка суточной динамики СЖ у беременных женщин показала, что достоверный циркадианный ритм сидеремии сохраняется при

физиологически протекающей беременности. Однако сокращение амплитуды ритма сидеремии сопровождается напряжением обмена микроэлемента на фоне стимуляции нормального и терминального эритропоэза.

Активация свободнорадикальных процессов закономерна для физиологической беременности. Интенсивность процесса нарастает в динамике гестационного периода (Н.П. Микаэлян и др., 1997; А.Г. Леце и др., 1999). В наших исследованиях также зарегистрировано повышение среднесуточных значений ТБК-позитивного материала мембранах эритроцитов и сыворотке крови при беременности. Увеличение в периферической крови эритроцитов с высокой активностью Г-6-ФДГ при беременности можно рассматривать как свидетельство активации ферментативного компонента АОС. Стимуляция продукции короткоживущих эритроцитов и увеличение интенсивности эритропоэза в целом обуславливают значительное возрастание скорости обмена железа у беременных женщин.

Хроноструктура обмена железа и эритропоэза при дефиците железа

У всех обследованных нами небеременных женщин с латентным ДЖ гемоглобиновый фонд железа был сохранен. Периодическое снижение концентрации сывороточного ферритина свидетельствовало об уменьшении запасного фонда железа, а возрастание ОЖСС и уменьшение КНТ указывало на истощение его транспортного фонда. Наряду с истощением транспортного фонда железа имело место нарушение его функции, что подтверждает отсутствие статистически значимых корреляционных связей между динамикой концентрации СЖ и ОЖСС и слабые связи между СЖ и КНТ, выявленные как у женщин с повышением среднесуточных значений ОЖСС, так и при нормальных уровнях показателя.

Характерной особенностью ЛДЖ явилась активация ПОЛ во все сезоны года в плазме крови, а летом и осенью - и в мембранах эритроцитов. Обеднение транспортного и запасного фонда железа обуславливает активацию альтернативных путей эритропоэза в костном мозге на фоне высокого титра эритропоэтина (В.И. Гудим и др., 1991; М.К. Соболева, Т.Е. Манакова, 1993). Скорее всего, усиление продукции короткоживущих эритроцитов в костном мозге является механизмом поддержания эритроцитарного баланса и, одновременно, увеличения скорости оборота железа. На первом этапе увеличение популяций

эритроцитов с высокой и низкой активностью Г-6-ФДГ в дневные часы не сопровождается изменением циркадианного ритма ПЭ и содержания ретикулоцитов в периферической крови. При прогрессировании дефицита железа максимум ПЭ смещается на полуденные часы. Активация альтернативных путей эритропоэза в костном мозге способствует интенсивной утилизации железа в дневное время и ее ослаблению в вечерние и ночные часы, что ведет к значительному сокращению амплитуды циркадианного ритма сидеремии.

Учитывая то, что физиологическая беременность, в свою очередь, сопровождается значительной стимуляцией нормального эритропоэза и адаптивным напряжением терминального вследствие активации ПОЛ (О.П. Гурова, 1997), на этом фоне скрытый дефицит железа закономерно будет прогрессировать и манифестировать. Такая ситуация, требующая напряжения адаптивных реакций, может возникнуть не только при беременности, но и при воздействии на организм экстремальных факторов, а также в повседневных условиях, например, при значительных трудовых и психоэмоциональных нагрузках (Р.М. Баевский, 1989).

У 53% обследованных беременных с показателями периферической крови (концентрации гемоглобина и содержания эритроцитов), соответствующими нормативам для позднего срока беременности, выявлено нивелирование суточного ритма сидеремии. Среднесуточные значения сидеремии, как и показателей ПЭ и ретикулоцитов, не отличались от таковых у здоровых беременных. Нивелирование ритма СЖ сопровождалось отсутствием статистически значимых циркадиантных ритмов концентрации гемоглобина, содержания эритроцитов и ретикулоцитов в периферической крови. Ритм ПЭ сохранялся: максимальные значения показателя приходились на ранние утренние часы, минимальные - на вечернее время. Смещение максимума ПЭ с ранних утренних часов на полуденные, что выявлено у 26% обследованных беременных, сопровождалось не только нивелированием ритма СЖ, но и снижением мезора сидеремии до $10,16 \pm 1,73$ мкмоль/л. Среднесуточные значения концентрации гемоглобина и содержания эритроцитов при этом составили соответственно $3,22 \pm 0,24 \cdot 10^{12}/л$ и $97,25 \pm 4,05$ г/л и были достоверно ниже, чем у здоровых беременных и при ЛДЖ ($P < 0,05$).

Среднесуточные значения концентрации ТБК-позитивного материала и α -токоферола в мембранах эритроцитов и в плазме крови у беременных с ЛДЖ достоверно не отличались от показателей у здоровых беременных, однако амплитуды их циркадианных ритмов сокращались. Напряжение ПОЛ на фоне ЖДА сопровождалось снижением мощности неферментативного компонента АОЗ, о чем свидетельствовало достоверное снижение содержания витамина Е эритроцитах и плазме крови.

Ритмы резистентности у женщин

Среднесуточные значения общего содержания лейкоцитов в периферической крови у здоровых небеременных женщин довольно постоянны, так же, как и фазовая характеристика ритма показателя. Однако на протяжении МЦ изменяется состояние как специфической, так и неспецифической резистентности.

В зависимости от фазы МЦ закономерно изменяются взаимоотношения между популяциями лимфоцитов. Отличительной особенностью фазы десквамации является высокая степень синхронизации циркадианных ритмов абсолютного количества лимфоцитов, а также их Т- и В- популяций.

В позднюю фолликулиновую фазу и особенно в период овуляции формируется состояние физиологической иммунодепрессии (Н.В. Старцева и др., 1980; Н.А. Митрофанов и др., 1984; З.М. Дубоссарская и др., 1987). Показателями иммунодепрессии в наших исследованиях являются снижение среднесуточных значений общего содержания лимфоцитов, сокращение амплитуды Т-лимфоцитов, уменьшение мезора В-лимфоцитов и возрастание количества 0-клеток, а также изменение характера временных взаимоотношений между ними. Об увеличении функциональной активности В-лимфоцитов в этот период цикла свидетельствует возрастание амплитуды титров всех иммуноглобулинов плазмы крови. Физиологическую иммунодепрессию в период овуляции обуславливает совместное действие высоких титров гонадотропных гормонов, пролактина, эстрогенов, а также АКТГ и дегидроэпиандростерона (В.А. Козлов и др., 1982; Н.М. Johnson et al., 1984; J.G. Cannon, 1986; Т. Раавонен, 1987; А.Н. Cincotta et al., 1995). Достоверное снижение среднесуточного содержания эозинофилов в позднюю фолликулиновую фазу и в период овуляции говорит о возрастающей роли глюкокортикостероидов в формировании иммунодепрессии. Неполное восстановление временных взаимосвязей между общим количе-

ством лимфоцитов и их популяциями, несмотря на нормализацию их среднесуточных значений в раннюю и позднюю лютеиновые фазы, свидетельствует о дисбалансе между различными компонентами иммунной системы после овуляции. Дисбаланс иммунной системы в постовуляторном периоде скорее всего связан с совместным действием высоких титров эстрогенов и прогестерона.

Анализ картины периферической крови периода овуляции свидетельствует о ее аналогии стрессорной реакции: так же, как и при стрессе в периферической крови выявляются лимфоцитопения и эозинопения, возрастает количество палочкоядерных нейтрофилов. В условиях стресса в лимфоидных органах отмечено снижение числа лимфоидных клеток, в костном мозге - уменьшение содержания зрелых гранулоцитов при одновременном увеличении количества лимфоцитов (О.Л. Колесников, 1996; Б.Г. Юшков и др., 1999). Несмотря на повышенный выход лимфоидных клеток из селезенки и тимуса в периферическую кровь, усиленная миграция их в костный мозг при стрессе обуславливает лимфоцитопению. Доказано, что лимфоидный пик в костном мозге формируется как за счет Т-, так и В-клеток (П.Д. Горизонтов и др., 1983). В этом плане роль фагоцитарной системы, детерминирующей базальный уровень антистрессорной резистентности организма (Д.Н. Маянский и др., 1992), представляется особо важной. Формирование стрессовой реакции в период овуляции у здоровых женщин репродуктивного возраста является прообразом стресса, возникающего при беременности. Как в период овуляции, так и во время беременности, одним из основных условий формирования резистентности организма и его адаптации, является четкое и слаженное функционирование фагоцитарной системы.

Физиологическая иммунодепрессия во время овуляции и в раннюю лютеиновую фазу МЦ сопровождается увеличением активности и эффективности функционирования фагоцитарной системы. В период овуляции возрастает абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов (ФИ) и их фагоцитарное число (ФЧ), в раннюю лютеиновую фазу увеличивается их переваривающая способность. Идентичные среднесуточные значения ФИ и количества НСТ-позитивных нейтрофилов, синхронизация их суточной динамики, а также ритмов ФИ и ФЧ нейтрофилов, ФЧ и переваривающей способности клеток, как и обратная зависимость между показателями спонтанной активности и их ре-

зервной мощности свидетельствуют о согласованности и эффективной деятельности всех звеньев защитной функции нейтрофилов.

В отличие от нейтрофилов, мезор которых достоверно не изменялся в течение МЦ, среднесуточное значение абсолютного содержания моноцитов в периферической крови уменьшалось перед овуляцией и во время нее и возрастало в раннюю лютеиновую фазу, что обратно коррелирует с изменениями уровня эстрогенов (H. Ven-Nug et al., 1995). С другой стороны, эстрогены являются сильными активаторами фагоцитарной активности ретикулоэндотелиальной системы (M.I. Luster et al., 1984). Поэтому уже в период овуляции функционирование активных моноцитов отличается согласованностью функции всех компонентов системы, о чем свидетельствует одновременное увеличение абсолютного количества фагоцитирующих и НСТ-позитивных клеток, а также возрастание их фагоцитарного числа. Стабильные временные связи между показателями фагоцитарной активности моноцитов сохраняются в раннюю лютеиновую фазу, когда возрастают мезоры абсолютного количества активных макрофагов и их ФЧ.

В то время, как ответ нейтрофилов на высокий титр эстрогенов реализуется непосредственно в период овуляции, реакция моноцитов несколько запаздывает. Возможно это связано с максимальными титрами как эстрогенов, так и глюкокортикоидов. Несмотря на то, что нейтрофилы имеют большее число глюкокортикоидных рецепторов, чем Т-, В- лимфоциты и макрофаги, невысокая степень их экспрессии обуславливает меньшую чувствительность этих клеток к глюкокортикоидам (A.H. Miller et al., 1998). Макрофаги в свою очередь высокочувствительны к действию глюкокортикоидных гормонов (M.R. Duncan et al., 1982; D.S. Snyder, E.R. Unanue, 1982). Определенную роль в ограничении функций моноцитов играет тестостерон (N. Kanda et al., 1996), титр которого в период овуляции также максимален.

В отличие от эстрогенов, прогестерон снижает функциональную активность макрофагов (L. Miller et al., 1996; Savita, U. Rai, 1998). Нарастание титра прогестерона после овуляции способствует сначала десинхронизации в фагоцитарной системе, а затем - на фоне низкого титра эстрогенов - уменьшению среднесуточных значений показателей фагоцитоза в самом конце цикла.

Известно, что инициация ПОЛ способствует повышению фагоцитарной активности нейтрофилов (М.Г. Цулая и др., 1988; Меньщикова Е.Б., 1998). Од-

нако высокая степень синхронизации суточной динамики продуктов ПОЛ в мембранах клеток и ФЧ в большей степени характерна для моноцитов и в меньшей - для нейтрофилов. Высоко значимая положительная корреляционная связь между суточной динамикой содержания ТБК-позитивного материала в мембранах клеток и количеством гранул формазана в нейтрофилах и моноцитах закономерна для периода овуляции и второй половины МЦ.

В период десквамации и в позднюю лютеиновую фазу снижение поглотительной и переваривающей способности фагоцитов происходит на фоне высокой активности ПОЛ в мембранах клеток. И наоборот, невысокая активность свободнорадикальных процессов во время и после овуляции является фоном для активации фагоцитов. По-видимому, возрастание устойчивости биологических мембран к ПОЛ в середине цикла способствует увеличению биоцидного потенциала микро- и макрофагов. В самом начале и конце МЦ резистентность мембран снижается, что влечет за собой уменьшение фагоцитарной активности и переваривающей способности микро- и макрофагов.

Учитывая роль макрофагов в качестве организаторов иммунного ответа, можно предположить потенцирование специфических иммунных реакций даже на фоне снижения мощности клеточного звена иммунитета. Скорее всего с эффективной функцией фагоцитов связано увеличение мощности гуморального иммунитета, о чем свидетельствует возрастание амплитуды ритмов иммуноглобулинов на фоне снижения мезоров В-лимфоцитов во время овуляции. Посредством вырабатываемых гуморальных факторов макрофаги модулируют центральные стресс-лимитирующие эффекты, растормаживают пролиферацию клеток мезенхимального ростка (нейтрофильного и эритроидного), вызывают адаптивные перестройки различных тканей, в том числе полового тракта. Именно макрофагам отводят интегративную роль между иммунной, нервной и эндокринной системами в процессе формирования иммунного ответа (Е.Д. Гольдберг и др., 1997; Н.Ю. Громыкина, В.А. Козлов, 1997; Е.Д. Гольдберг и др., 1999). Таким образом, обеспечивая базальный уровень резистентности, фагоциты поддерживают динамическую стабильность организма.

Роль макрофагов в качестве организаторов иммунного ответа прослеживается при анализе временных взаимоотношений между популяциями лимфоцитов и функциональной активностью моноцитов у здоровых женщин. На протяжении МЦ выявлена положительная корреляция между динамикой изменений мезоров абсолютного количества Т-клеток и ФИ моноцитов ($r=+0,75$; $P<0,05$), а также между околосуточными ритмами Т-лимфоцитов и НСТ-позитивных моноцитов ($r=+0,85$; $P<0,05$). Между циркадианными ритмами макрофагов и популяций лимфоцитов наиболее статистически значимые

Таблица 2

Значения коэффициентов корреляции между суточной динамикой ФИ моноцитов и популяций лимфоцитов у здоровых женщин и при ЛДЖ в раннюю лютеиновую фазу МЦ

| Связанные варианты | Здоровые | ЖДС |
|--------------------------|----------|-------|
| ФИ/Т-лимфоциты | +0,89** | +0,23 |
| ФИ/В-лимфоциты | +0,72** | +0,60 |
| ФИ/ T_h | +0,79** | +0,48 |
| ФИ/ T_s | -0,89** | -0,15 |
| ФИ/ отношение T_h/ T_s | -0,21 | +0,32 |

Примечание: * обозначены величины при $P<0,05$; ** - при $P<0,01$.

Таблица 3

Значения коэффициентов корреляции между суточной динамикой абсолютного содержания НСТ-позитивных моноцитов (НСТ-пм) и популяций лимфоцитов у здоровых женщин и при ЛДЖ в раннюю лютеиновую фазу МЦ

| Связанные варианты | Здоровые | ЖДС |
|------------------------------|----------|-------|
| НСТ-пм/Т-лимфоциты | +0,90** | +0,68 |
| НСТ-пм/В-лимфоциты | +0,92** | +0,58 |
| НСТ-пм/ T_h | +0,73* | +0,44 |
| НСТ-пм/ T_s | -0,74* | -0,12 |
| НСТ-пм/ отношение T_h/ T_s | +0,19 | +0,32 |

Примечание: * обозначены величины при $P<0,05$; ** - при $P<0,01$.

взаимоотношения проявляются у здоровых женщин в раннюю лютеиновую фазу (табл. 2, 3). При этом корреляция между общим количеством моноцитов и Т-лимфоцитов в периферической крови составляет $r=-0,43$ ($P>0,05$). Возрастание количества функционально активных макрофагов согласовано во времени с увеличением популяций Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов, а также числа В-лимфоцитов.

При ДЖ имеют место значительные рассогласования временной организации специфической и неспецифической резистентности (табл. 2, 3). Несмотря на неизменные значения мезоров показателей иммунной системы, у 79% небеременных женщин с ЛДЖ были выявлены признаки ее десинхронизации: смещение акрофаз циркадианных ритмов и вариации их амплитуд. Предшествуя структурным изменениям, модификация внутреннего временного порядка в клеточном звене иммунной системы изменяет оптимальные морфофункциональные соотношения, необходимые для реализации иммунных функций в суточном периоде.

Наряду с изменениями циркадианной организации иммунной системы при ДЖ, десинхронизация свойственна и для функций фагоцитов. У половины небеременных женщин с ДЖ выявлено возрастание среднесуточных значений поглотительной и переваривающей активности нейтрофилов и моноцитов. Довольно высокая способность фагоцитов к метаболическому взрыву, о чем свидетельствуют среднесуточные значения НСТ-позитивных нейтрофилов и моноцитов, а также количества гранул формазана в них, сохраняется и на фоне снижения поглотительной способности этих клеток у другой половины женщин с ДЖ. Большая ранимость полиморфноядерных лейкоцитов при ДЖ, вероятно, связана с их меньшей продолжительностью жизни, по сравнению с макрофагами. Уменьшение количества и активности железосодержащих и железозависимых ферментов в фагоцитах способствует сокращению их энергетического потенциала и бактерицидной способности. Снижение поглотительной способности фагоцитов на фоне ДЖ, возможно, связано с уменьшением энергообеспечения модификаций цитоскелета клеток или повреждением микротубулярного аппарата продуктами ПОЛ (M.D. Neely et al., 1999; M. Kawakami et al., 2000).

Ранними признаками дисбаланса в фагоцитарной системе при ДЖ у небеременных женщин явилось изменение противофазных взаимоотношений между суточной динамикой спонтанных и индуцированных тестов, а также десинхронизация суточной динамики показателей поглотительной и переваривающей активности как нейтрофилов, так и моноцитов в период овуляции и раннюю лютеиновую фазу МЦ. Необходимо отметить, что десинхронизация в фагоцитарной системе, в отличие от показателей специфической резистентности, была характерна для всех небеременных женщин с ДЖ и выявлялась как на фоне высоких, так и неизмененных среднесуточных значений фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов.

Таким образом, нарушение циркадианной организации специфического и неспецифического иммунитета формируется вследствие обеднения тканевого фонда железа на его прелатентной стадии и служит ранним проявлением нарушений специфической и неспецифической резистентности. Дизрегуляция иммунологических механизмов и фагоцитарной активности лейкоцитов, скорее всего, является ведущей причиной воспалительных процессов при ДЖ (А.И. Воложин, 1997).

При анализе обменных карт и историй родов установлено, что 42% беременных с ЖДА имели хронические воспалительные заболевания. У 27% из них выявлены пиелонефрит и гломерулонефрит, у 4% - холецистит, в 11% случаев был диагностирован гастрит с пониженной секреторной активностью. Известно, что 61% атрофических гастритов, развивающихся у больных с ЖДА, являются *Helicobacter pylori* -положительными (В. Annibale et al., 2000). *Helicobacter pylori*, поражая слизистую желудка, в свою очередь, способствует дальнейшему развитию ДЖ, а эрадикация данной инфекции ведет к восстановлению обмена железа без приема ферропрепаратов (М. Malignani et al., 1997; Н.С. Peach et al., 1998). В 8% случаев в анамнезе у беременных имелись указания на перенесенный вирусный гепатит. Во время беременности 15% женщин с ЖДА перенесли острые респираторные вирусные инфекции.

Следовательно, наличие хронических воспалительных заболеваний должно расцениваться как возможное проявление ЛДЖ, на основе чего эта категория женщин выделена нами как группа риска по ДЖ.

Вполне вероятно, что нарушение функциональной активности макрофагов на фоне ДЖ способствует его прогрессированию, что объясняется важной ролью этих клеток в регуляции обмена железа в организме (Н.Ю. Громыхина, В.А. Козлов, 1997; К.В. Raja et al., 1996). В свою очередь нарушения функции иммунной системы также вносят свой вклад в манифестацию ДЖ (В.В. Базарный, А.П. Ястребов, 1991).

Таким образом, макрофаги выполняют интегративную роль в формировании базального уровня реактивности организма как у здоровых лиц, так и ее нарушениях при ДЖ. Изменения реактивности организма, сформированные в результате скрытого ДЖ, могут служить в качестве его критериев.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ЖЕНЩИН

Организация своевременного выявления лиц с начальными признаками заболевания, формирование групп повышенного риска является одной из важнейших задач профилактической медицины. В литературе имеются единичные попытки изучить влияние средовых, генетических и личностных факторов на исходы ЖДА и оценить их роль в прогнозе заболевания (И.А. Шамоу, С.Ш. Ахмедханов, 1991) и его осложнений (А.А. Головин, Ю.В. Редькин, 1989).

Проведенные нами комплексные исследования пространственно-временной организации обмена железа и гемопоеза у женщин репродуктивного возраста позволили доказать интегративную роль макрофагов в формировании специфической и неспецифической резистентности организма, зависимость их функциональной активности от гормонального фона, а также выявить закономерности нарушений в системе мононуклеарных фагоцитов при ДЖ. На этой основе разработана методология прогнозирования ДЖ.

Этапы прогнозирования включают:

- 1) выявление групп риска по ДЖ:
- 2) оценку тканевого фонда железа.

Оптимальным периодом для прогнозирования является ранняя лютеиновая фаза МЦ.

I этап. Повышенный риск ДЖ имеют женщины с аномалиями менструальной функции - тахименореей и полименореей. Брадименорея, напротив, уменьшает риск развития ДЖ. Сочетание нарушений МЦ и анемии в анамнезе усугубляет риск развития ДЖ (табл. 4).

Анемия у обследованных женщин была диагностирована в подростковом возрасте. ЖДА у девушек-подростков является чаще всего следствием недостаточных запасов железа в результате дефицита железа у матери во время беременности. При этом имеющийся у них относительный дефицит железа в период интенсивного роста и с появлением менструальных кровопотерь может приводить к развитию клинко-гематологических признаков ЖДА (Л.И. Дворецкий, 1997). В свою очередь ДЖ обуславливает патологическое течение пубертата и может способствовать формированию различных нарушений менструальной функции (В.Н. Приленская, Т.А. Лобова, 1991; И.В. Кузнецова и др., 1997), особенно при наличии наследственной предрасположенности к ним (Е.А. Кириллова, 1987).

Таблица 4

Значимость различных факторов риска для развития ДЖ у обследованных женщин

| Факторы риска ДЖ | Коэффициент ранговой корреляции |
|---|---------------------------------|
| Аномалии менструальной функции: | |
| - укорочение цикла (пройоменорея, тахименорея) | +0,87 (P<0,01) |
| - удлинение цикла (брадименорея) | -0,82 (P<0,05) |
| - полименорея (продолжительность менструальных кровотечений 5 дней и более) | +0,65 (P<0,05) |
| Нарушения менструального цикла + анемия в анамнезе | +1 (P<0,01) |

К группе повышенного риска также относятся женщины, имеющие хронические воспалительные заболевания.

II этап. Оценка тканевого фонда железа на основе анализа временной организации системы мононуклеарных фагоцитов. Для этого необходимо определить спонтанную и стимулированную активность моноцитов в раннюю лютеиновую фазу МЦ дважды в течение суток: утром с 8 до 14 часов и вечером с 21 до 24 ч. Для здоровых женщин закономерна синхронизация циркадианных ритмов всех показателей поглотительной и переваривающей активности: при возрастании ФИ моноцитов параллельно увеличиваются их ФЧ, количество НСТ-позитивных клеток и гранул формазана в них. Снижение активности клеток также происходит одновременно. При этом суточная динамика стимулированной активности макрофагов находится в противофазе со спонтанной, как и коэффициент активации (отношение значений стимулированного теста к спонтанному). То есть низкому значению ФИ должен соответствовать высокий показатель коэффициента активации и наоборот. Амплитуда ФИ моноцитов у здоровых женщин составляет более 50%, амплитуда его коэффициента активации или резервной мощности - более 40%. Такие же временные взаимоотношения между показателями спонтанной активности и их резервной мощности характерны для ФЧ, количества НСТ-позитивных моноцитов и их активности. При нарушении временных взаимоотношений между показателями поглотительной и переваривающей активности и их резервной мощностью и сокращении амплитуд показателей закономерен вывод о десинхронозе системы мононуклеарных фагоцитов и снижении тканевого фонда железа.

При наличии неблагоприятного прогноза возможна оценка транспортного фонда микроэлемента, что лежит в основе хронодиагностики латентного ДЖ. Нивелирование циркадианного ритма сидеремии в раннюю лютеиновую фазу МЦ следует расценивать как латентный ДЖ. Отсутствие суточного ритма концентрации СЖ является результатом чрезмерной активации альтернативных путей эритропоеза в костном мозге в дневное время.

Анализ поглотительной и переваривающей активности моноцитов, в отличие от определения концентрации СЖ, можно проводить не только в веноз-

ной, но и в капиллярной крови, что упрощает технологию выявления прелатентного ДЖ. Комплексная оценка функциональной активности мононуклеарных фагоцитов и концентрации СЖ позволяет не только определить дефицит тканевого фонда железа, но и одновременно диагностировать латентный ДЖ, на основе чего возможно дальнейшее прогнозирование манифестации ЖДС и его осложнений.

Индивидуальное прогнозирование манифестации ЖДА и ее осложнений на основе донозологической диагностики позволяет повысить эффективность коррекции ДЖ.

Патогенетическое обоснование хронофармакокоррекции дефицита железа

Анализ суточных ритмов концентрации СЖ и эритропоэза в костном мозге показал, что вечернее время суток, когда возрастает интенсивность нормального пути кинетики, является оптимальным для коррекции дефицита железа с помощью ферропрепаратов.

При анализе степени абсорбции железа после однократного приема ферропрепарата у здоровых людей в разное время суток доказано, что наиболее интенсивная абсорбция микроэлемента из желудочно-кишечного тракта в кровь в вечерне-ночное время синхронизирована с максимальной его утилизацией эритроидными клетками костного мозга (Э.Н. Баркова, 1999; В. Tarquini, 1978). Следовательно, из трех разовых доз ферропрепаратов, назначаемых традиционно для приема утром, днем и вечером, терапевтическим эффектом - восполнения дефицита железа - обладает только вечерняя доза.

В эффективности ферротерапии с учетом фактора времени убеждает анализ результатов лечения 2 групп беременных с ЖДА на основании историй родов и обменных карт (рис. 6). В 1994 году 236 беременных с ЖДА получали ферротерапию по традиционной схеме: препарат железа назначали трехкратно в течение суток. В 1995 году у 347 беременных с анемией проведена хроноферротерапия – препарат железа назначен однократно в вечернее время, что составляло 1/3 суточной. Как традиционная ферротерапия, так и хроноферротерапия проведены с использованием комплексных препаратов сернокислого

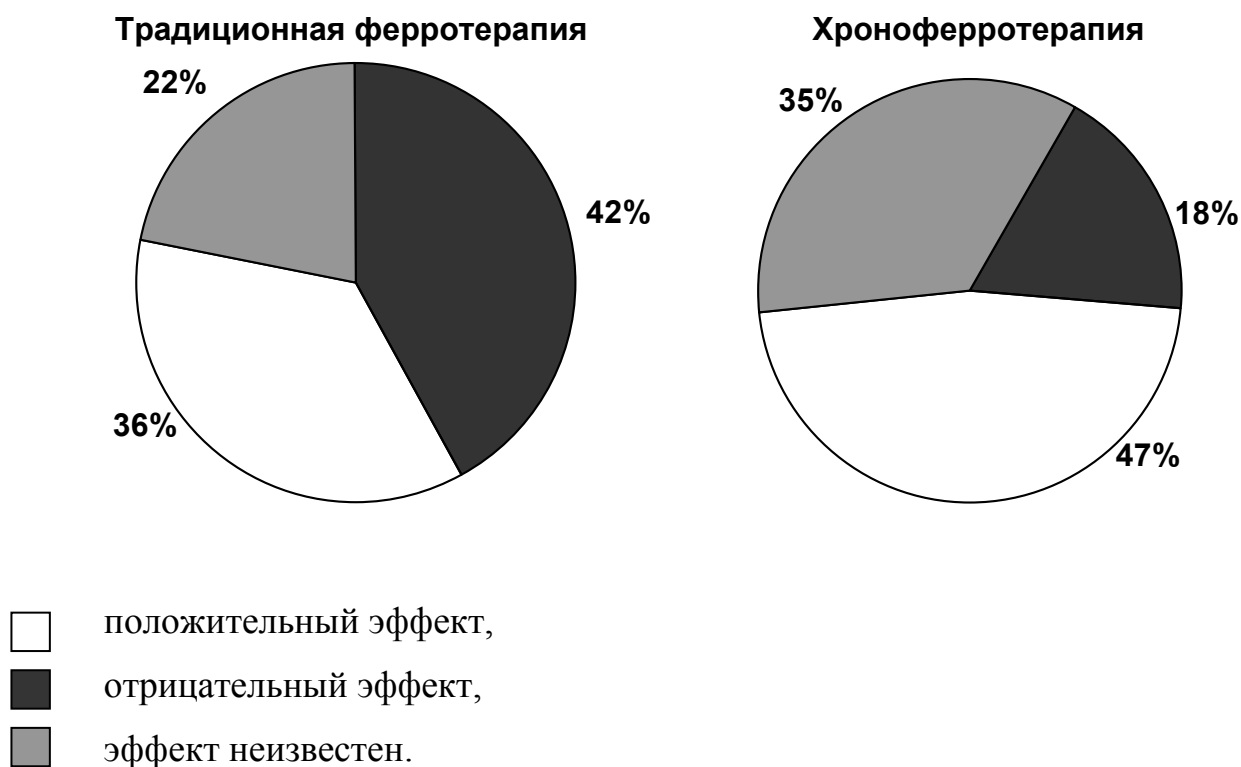


Рис. 6 . Эффективность традиционной ферротерапии и хроноферротерапии у беременных женщин по результатам анализа обменных карт и историй родов.

железа для перорального применения: "ферроплекс" (50 мг сульфата железа и 30 мг аскорбиновой кислоты), "конферон" (250 мг сульфата окиси железа и 35 мг диоктил сульфосукцината натрия), "феррокаль" (20 мг сульфата закиси железа, 100 мг фруктозодифосфата кальция и 20 мг церебралецитина).

Использование хроноферротерапии позволило повысить положительный эффект, по сравнению с традиционным способом лечения, с 36 до 47% (рис. 6). Высокая частота побочных эффектов ферротерапии при трехкратном назначении препаратов железа обусловила ранний отказ от их приема или прекращение курса лечения сразу после улучшения субъективного самочувствия, в результате чего отрицательный эффект составил 42%. На фоне хронотерапии процент рефрактерности к ферропрепаратам был сокращен до 18.

Хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов ферропрепаратов при их приеме только в вечернее время позволили продолжить курс ферротерапии после повышения концентрации гемоглобина до 110 - 120 г/л до

полного восполнения запасов железа в депо с целью профилактики рецидивов анемии. Процент пациентов с неизвестным эффектом ферротерапии при традиционной схеме фармакокоррекции составил 22, при хроноферротерапии – 35%. После назначения ферропрепаратов эти пациенты повторно по поводу анемии не обращались и контрольное исследование им не проводилось. Вполне вероятно, что отказ от повторной явки связан с улучшением субъективного самочувствия в связи с положительным эффектом ферротерапии.

Таким образом, выбор оптимального времени суток для проведения фармакокоррекции с учетом суточных ритмов биологических процессов позволил снизить дозу ферропрепаратов, уменьшить их токсический эффект и добиться нормализации концентрации гемоглобина и СЖ путем пролонгирования курсов лечения даже у больных, страдающих непереносимостью к перорально вводимым препаратам железа. Возможность продления ферротерапии до 4 - 5 месяцев позволяет восстановить не только показатели периферической крови, но и восполнить депо железа, что значительно уменьшает риск рецидива анемии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования и раннего выявления латентной формы железодефицитных состояний разработан алгоритм, включающий 3 этапа: 1) выявление групп повышенного риска по ДЖ; 2) оценка тканевого фонда железа; 3) оценка транспортного фонда микроэлемента.

2. В группы повышенного риска дефицита железа относят женщин с аномалиями менструальной функции - укорочением менструального цикла и удлинением менструаций до 5 дней и более; сочетанием аномалий менструальной функции с железодефицитной анемией в анамнезе; с наличием хронических воспалительных заболеваний.

3. Для оценки тканевого фонда железа определяют спонтанную и стимулированную активность моноцитов в раннюю лютеиновую фазу МЦ дважды в течение суток: утром с 8 до 14 часов и вечером с 21 до 24 ч. При одновременном возрастании и снижении абсолютных значений поглотительной (фаго-

цитарный индекс, фагоцитарное число) и переваривающей (НСТ-тест) активности или синхронном изменении показателей и их резервной мощности, а также сокращении амплитуд ФИ моноцитов до 50% и менее и его резервной мощности до 40% и менее правомерен вывод о прелатентном дефиците железа.

4. Для диагностики латентного дефицита железа определяют концентрацию железа в сыворотке крови дважды в сутки - в утренние и дневные (с 8 до 14) и вечерние (с 21 до 24) часы. Диагностическим тестом считают сокращение разницы между утренней и вечерней концентрациями до 3,5 мкмоль/л и менее.

5. Прогнозирование и хронодиагностику скрытого дефицита железа у беременных женщин проводить в раннюю лютеиновую фазу МЦ.

6. Выявленные в раннюю лютеиновую фазу МЦ нарушения обмена железа рассматривают как неблагоприятный прогноз развития и манифестации дефицита железа.

7. С целью коррекции дефицита железа эффективно назначение препаратов железа в определенное время суток - вечером.

ВЫВОДЫ

1. Годичная динамика циркадианной организации эритропоэза и обмена железа у здоровых женщин репродуктивного возраста подчинена гармоничным колебаниям, зависимым от фаз менструального цикла. Естественная пластичность циркадианных, циркасемисептанных и цирканнуальных гармоник способствует индивидуальной адаптации организма на фоне относительной стабильности околосуточного биоритма.

2. В механизмах формирования циркадианного ритма сидеремии существенная роль принадлежит наибольшей утилизации железа в ночные часы и его высвобождению из депо в дневное время.

3. Циклические колебания ПОЛ и АОС изменяют кинетику эритропоэза на протяжении менструального цикла, определяя различную интенсивность утилизации железа клетками - мишенями и модулируя циркадианную организацию эритропоэза и обмена железа.

4. Для первой половины менструального цикла и периода овуляции закономерно физиологический десинхронизм пространственно-временной организа-

ции метаболизма железа и эритропоэза. Степень синхронизации циркадианных ритмов показателей обмена железа и эритропоэза становится наибольшей в раннюю лютеиновую фазу.

5. Максимальная амплитуда циркадианного ритма сидеремии установлена для ранней лютеиновой фазы менструального цикла. Обоснована информативность разницы между утренней и ночной концентрациями сывороточного железа, составляющей 4 – 8 мкмоль/л, для оценки утилизации железа при его нормальном обмене. Сокращение этой разницы до 3,5 мкмоль/л и менее в эту фазу менструального цикла является диагностическим критерием скрытого дефицита железа и сопровождается гипоферритинемией.

6. Для фазы овуляции закономерна физиологическая иммунодепрессия за счет наибольшего угнетения Т-системы и увеличение мощности неспецифической защиты за счет повышения фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов. Возрастание устойчивости биологических мембран к ПОЛ в середине менструального цикла способствует увеличению биоцидного потенциала фагоцитов.

7. Поддержание эритроцитарного баланса и, одновременно, увеличение скорости оборота железа при латентном дефиците железа осуществляется путем активации альтернативных путей эритропоэза в костном мозге. Прогрессирующий дефицит железа обуславливает десинхронизацию пространственно-временной организации эритропоэза.

8. Для дефицита железа закономерен десинхронизация пространственно-временной организации специфической и неспецифической резистентности. К ранним его признакам относятся временные рассогласования между общим содержанием лимфоцитов, Т-, В- и 0-популяциями, а также между показателями поглотительной и переваривающей способности фагоцитов и их резервной мощности.

9. Прогноз манифестации дефицита железа и его осложнений у женщин из групп повышенного риска возможен на основании оценки тканевого фонда микроэлемента при анализе циркадианных ритмов поглотительной и переваривающей способности моноцитов и их резервной мощности.

10. Внутрисистемный десинхронизация пространственно-временной организации эритропоэза и обмена железа, закономерный для физиологической беременности, обусловлен напряжением как ПОЛ, так и АОС, сопровождается ак-

тивацией эритропоэза и обмена железа, что способствуют манифестации его дефицита.

11. Использование хронобиологических принципов коррекции дефицита железа (прием ферропрепаратов в вечерние часы) позволяет повысить эффективность ферротерапии, уменьшить терапевтические дозы препаратов и ограничить их побочное действие.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Баркова Э.Н., Жданова Е.В., Нигинский Е.М., Верник Л.И. Способ лечения железodefицитных анемий. Авторское свидетельство №1676626 от 15 мая 1991 г.

2. Жданова Е.В., Баркова Э.Н. Хронодиагностика железodefицитных состояний у женщин детородного возраста. Методические рекомендации. - Тюмень, 2000.

3. Жданова Е.В. Сезонные особенности эритропоэза и обмена железа у жителей средних широт Западной Сибири //Компенсаторно-приспособительные механизмы внутренних органов и головного мозга в норме, патологии и эксперименте: Тез. докл. областной научно-практической конф., Тюмень, декабрь, 1989. - Тюмень, 1989. - С. 85 - 87.

4. Жданова Е.В., Черноглазова О.В. Хронобиологические особенности эритропоэза и метаболизма железа у женщин //Системные и клеточные механизмы адаптации организма к действию повреждающих факторов: Тез. конф. патофизиологов Урала /Челябинский мед. ин-т. - Челябинск, 1991. - С. 41 - 43.

5. Особенности циркадианной организации эритропоэза и метаболизма железа у женщин /Е.В. Жданова, Э.Н. Баркова, О.В. Черноглазова, Г.П. Емельянов //Механизмы патологических реакций. - Новокузнецк, 1991. - С. 34-35.

6. Хронофизиология и хронопатология эритропоэза. Фундаментальные и прикладные аспекты /Э.Н. Баркова, Е.В. Жданова, О.В. Черноглазова, Е.В. Чесноков, А.Л. Коркин, В.В. Варницына //Тез. Междунар. конгресса патофизиологов. - М., 1991. - С. 274 - 275.

7. Фундаментальные и прикладные аспекты пространственно-временной организации эритропоэза и обмена железа /Э.Н. Баркова, Е.В. Жданова, Е.М. Нигинский, А.Л. Коркин, В.В. Варницына, О.В. Гуров, О.В. Черноглазова, О.П.

Гурова, Е.А. Тетерина //Комплексное изучение медико-биологических проблем здоровья населения Тюменской области: Сб. науч. тр. - Тюмень, 1993. - С. 19.

8. Жданова Е.В. Циркадианная периодичность иммунологических показателей у жителей средних широт Западной Сибири //Комплексное изучение медико-биологических проблем здоровья населения Тюменской области: Сб. науч. тр. - Тюмень, 1993. - С. 29 - 31.

9. Гурова О.П., Жданова Е.В. Биоритмы ПОЛ-АОС у беременных с железодефицитной анемией //Совершенствование физического воспитания школьников и студентов. Медицинская реабилитация больных и инвалидов: Сб. науч. тр. региональной научно-практической конф. Часть II. - Тюмень, 1994. - С. 121 - 125.

10. Жданова Е.В. Особенности хроноструктуры клеточного иммунитета у женщин - жительниц средних широт Западной Сибири //Актуальные проблемы экологической хронобиологии и хрономедицины: Тез. докл. Междунар. научно-практической конф. - Екатеринбург, 1994. - С. 77 - 78.

11. Фундаментальные и прикладные аспекты пространственно-временной организации эритропоэза и обмена микроэлементов /Э.Н. Баркова, Е.В. Жданова, О.П. Гурова, О.В. Черноглазова //Актуальные проблемы экологической хронобиологии и хрономедицины: Тез. докл. Междунар. научно-практической конф. - Екатеринбург, 1994. - С. 29 - 30.

12. Жданова Е.В., Гурова О.П. Особенности взаимодействия ПОЛ и АОС у жительниц Крайнего Севера //Тез. II съезд физиологов Сибири и Дальнего Востока. Часть I. - Новосибирск, 1995. - С. 155 - 156.

13. Жданова Е.В. Сезонные особенности антиоксидантной защиты у жителей средних широт Западной Сибири //Биологически активные добавки к пище - нутрицевтики - и их использование с профилактической и лечебной целью при наиболее распространенных заболеваниях: Тез. докл. междунар. симпозиума. - Тюмень, 1995. - С. 47 - 48.

14. Гурова О.П., Жданова Е.В. Влияние α -токоферола на эритропоэз при дефиците железа у беременных //Биологически активные добавки к пище - нутрицевтики - и их использование с профилактической и лечебной целью при наиболее распространенных заболеваниях: Тез. докл. междунар. симпозиума. - Тюмень, 1995. - С. 42 - 43.

15. Баркова Э.Н., Жданова Е.В. Патогенетическое обоснование применения малых доз ферропрепаратов для коррекции дефицита железа //Международный конгресс по гомеопатической медицине. Тез. докл. - Тюмень, 1995. - С. 21 - 22.
16. Жданова Е.В. Механизмы адаптивной перестройки эритропоэза и обмена железа в условиях Приполярья //Материалы Первого Российского конгресса по патофизиологии, 17-19 октября 1996. - М., 1996. - С. 239.
17. Патогенетические принципы хронодиагностики, хронотерапии и хронопрофилактики нарушений обмена железа /Э.Н. Баркова, Е.В. Жданова, О.П. Гурова, А.Л. Коркин //Материалы Первого Российского конгресса по патофизиологии, 17-19 октября 1996. - М., 1996. - С. 250.
18. Жданова Е.В., Машьянова И.А., Курлович Н.А. Циклические изменения иммунологического статуса у женщин //Int. J. Immunorehabilitation. - 1996.- N 2. - С. 143.
19. Баркова Э.Н., Жданова Е.В. Способ ранней диагностики железодефицитных состояний //Клиническая лабораторная диагностика: состояние и перспективы: материалы научно-практической конф. Санкт-Петербург 4-7 июня 1996. - СПб, 1996. - С. 140 - 141.
20. Жданова Е.В., Машьянова И.А., Курлович Н.А. Изменения функциональной активности фагоцитов периферической крови у беременных женщин с дефицитом железа //Int. J. Immunorehabilitation. - 1997.- N4. - Р. 269.
21. Биоритмы эритропоэза в условиях Приполярья Западной Сибири /В.Ф. Игошев, Э.Н. Баркова, Е.В. Жданова, О.П. Гурова //Int. J. Immunorehabilitation. - 1997.- N 4. - Р. 269.
22. Жданова Е.В. Хроноструктура лейкоцитарного профиля периферической крови у жителей средних широт Западной Сибири //Циклы природы и общества. Материалы VI Международ. конф. - Ставрополь, 1998. - С. 245 - 246.
23. Жданова Е.В. Сезонные изменения перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у жителей средних широт Западной Сибири //Медицина и охрана здоровья - 98: Тез. междунар. симпозиума. - Тюмень, 1998. - С. 384 - 385.
24. Жданова Е.В. Хронобиологические основы прогнозирования и диагностики дефицита железа у женщин //Труды Междунар. Форума по проблемам науки, техники и образования /Под ред. В.П. Савиных, В.В. Вишневого. - М., 1998. - С. 163 - 166.

25. Жданова Е.В. Хронодиагностика железодефицитных состояний у женщин детородного возраста //Патофизиология обмена железа. Материалы научной конф. с междунар. участием, 16-17 апреля 1999. - Тюмень, 1999. - С. 18 - 24.
26. Жданова Е.В. Особенности взаимодействия ПОЛ и АОС в различные фазы менструального цикла //Научный вестник Тюменской медицинской академии. - Тюмень, 1999. - № 1. - С. 64 - 67.
27. Жданова Е.В. Ритмическая структура резистентности у женщин репродуктивного возраста //Циклы природы и общества. Материалы VI Междунар. конф.- Ставрополь, 1999. - С. 135-136
28. Жданова Е.В. Спектральная структура биоритмов эритроцитарной системы у женщин репродуктивного возраста //Медицина и охрана здоровья - 99: Тез. междунар. симпозиума. - Тюмень, 1999. - С. 110 - 111.
29. Баркова Э.Н., Жданова Е.В., Черноглазова О.В. Биоритмологические основы новых технологий донозологической диагностики: итоги и перспективы //Медицина и охрана здоровья - 99: Тез. междунар. симпозиума. - Тюмень, 1999. - С. 111.
30. Жданова Е.В. Спектральная характеристика биоритмов обмена железа у женщин репродуктивного возраста //Материалы I Междунар. конф. "Хроноструктура и хроноэкология репродуктивной функции". - М., 2000. - С. 80 - 81.
31. Жданова Е.В. Ранняя диагностика дефицита железа у женщин репродуктивного возраста //Тез. докл. Западно-Сибирского терапевтического форума "Актуальные вопросы диагностики, лечения, профилактики наиболее распространенных заболеваний внутренних органов" . - Тюмень, 2000. - С. 32 - 33.
32. Баркова Э.Н., Жданова Е.В., Северинова С.С., Сивков О.Г., Черноглазова О.В., Назаренко Е.В., Кузнецов Э.В. Биоритмологические технологии донозологической диагностики. Фундаментальные и прикладные аспекты / Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы //Тез. докл. Второго Российского конгресса по патофизиологии. - М., 2000. – с.246-247.
33. Жданова Е.В. Патогенетическое обоснование хронодиагностики дефицита железа у женщин детородного возраста /Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы //Тез. докл. Второго Российского конгресса по патофизиологии. - М., 2000. – с.249-250.

34. Баркова Э.Н., Курлович Н.А., Жданова Е.В., Черноглазова О.В., Назаренко Е.В. Биоритмы метаболизма и функции моноцитов периферической крови при токсическом повреждении печени //Патофизиология и современная медицина //Материалы научно-практической конф., посвященной 100-летию со дня рождения проф. С.М. Павленко. - М., 2000. – с.33-35.

35. Жданова Е.В., Баркова Э.Н., Курлович Н.А., Черноглазова О.В., Назаренко Е.В., Лапшина Н.С. Патогенетическое обоснование фармакокоррекции железодефицитной анемии //Материалы научно-практической конф., посвященной 100-летию со дня рождения проф. С.М. Павленко. М., 2000. – с.87-89.

36. Назаренко Е.В., Баркова Э.Н., Жданова Е.В., Курлович Н.А., Машьянова И.А., Черноглазова О.В., Лапшина Н.С. Патофизиологические аспекты хронофитотерапии нарушений обмена железа //Материалы научно-практической конф., посвященной 100-летию со дня рождения проф. С.М. Павленко. - М., 2000. – с.87-89.

37. Жданова Е.В. Патогенетическое обоснование прогнозирования дефицита железа у женщин //Медицина и охрана здоровья 2000. //Материалы международного симпозиума. - Тюмень, 2000. – с.41-42.

38. Баркова Э.Н., Жданова Е.В., Курлович Н.А. Хронофизиология и хронопатология обмена железа. – Екатеринбург: Полиграфист, 2001. – 239 с.

39. Баркова Э.Н., Жданова Е.В. Хронодиагностика и хронотерапия дефицита железа //Микроэлементы в медицине. - 2002. - Т.3, вып. 1. - С. 29-35.

40. Жданова Е.В., Курлович Н.А., Машьянова И.А. Ритмическая организация резистентности у женщин репродуктивного возраста //Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2002. - №3. - С. 257-261.

41. Жданова Е.В., Курлович Н.А., Машьянова И.А. Биоритмы функциональной активности фагоцитов при дефиците железа //Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2002. - №3. - С. 278-281.

42. Жданова Е.В. Прогнозирование железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста //Клинич. лаб. диагностика. - 2002. - №3. - С. 50-52.