

## ОБМЕН ЖЕЛЕЗА ПРИ ПРЕ- И ЭКЛАМПСИИ, ИЛИ В ПЛЕНУ ОПАСНЫХ ЗАБЛУЖДЕНИЙ

Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Говорова Н.В., Байтугаева Г.А.

ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099,  
Сибирский федеральный округ, г. Омск

Для корреспонденции: Орлов Юрий Петрович — д-р мед. наук, проф. каф. анестезиологии и реаниматологии  
ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, orlov-up@mail.ru

*В обзоре отражен современный взгляд на обмен железа в целом и при беременности в частности. Описаны различные представления о механизмах развития анемии при беременности, где подчеркивается защитная роль анемии, а также отражен взгляд авторов обзора на негативную роль профилактического приема препаратов железа. Приводятся многочисленные и аргументированные научные доводы, указывающие на большое число отрицательных моментов профилактики железодефицитных состояний, что ставит под сомнение целесообразность рутинного назначения беременным препаратов железа. По данным большого числа исследований, назначение беременным препаратов железа, с одной стороны, способствует чрезмерной активации свободно-радикального окисления, накоплению продуктов перекисного окисления липидов и манифестации эклампсии, а с другой — потенцирует бактериальную агрессию и развитие гнойно-септической патологии, что в целом приводит к развитию осложнений беременности.*

*Ключевые слова:* анемия; обмен железа; свободно-радикальное окисление; эклампсия.

*Для цитирования:* Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (2): 11—18.

### IRON METABOLISM IN PRE-ECLAMPSIA AND ECLAMPSIA: HAZARDS OF ERRONEOUS VIEWS

Orlov Yu.P., Lukach V.N., Govorova N.V., Baytugaeva G.A.

Omsk State Medical University, 644099, Omsk, Russian Federation

For correspondence: orlov-up@mail.ru. Orlov Yu.P.

*This review presents the modern view on iron metabolism in general and in pregnancy specifically. Opinions on the mechanism of anemia development in pregnancy are discussed, the protective role of anemia is emphasized, and the authors' opinion on the negative role of routine preventive oral iron is presented. Numerous well-based reasons indicate the negative impact of preventive iron and deny the efficiency of routine prescription of iron to pregnant patients. According to numerous data, prescription of iron in pregnancy promotes excessive stimulation of free radical oxidation, accumulation of lipid peroxides, and manifestation of eclampsia; moreover, it potentiates bacterial aggression and the development of pyoseptic diseases, leading to pregnancy complications.*

*Key words:* anemia; iron metabolism; free radical oxidation; eclampsia.

*Citation:* Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (2): 11—18. (in Russ.)

Received 15.11.14

Во всем мире распространенность преэклампсии колеблется от 3 до 8% от числа всех беременностей. По данным разных авторов [1], в год регистрируется до 8,5 млн случаев преэклампсии, и эта патология остается наиболее распространенной причиной детской и материнской смертности. Надежных биохимических маркеров для прогнозирования и диагностики преэклампсии на сегодняшний день нет, но их выявление, конечно, будет иметь большое значение. А в настоящее время рекомендуется исследовать в качестве маркеров преэклампсии ангиогенные и антиангиогенные факторы, плацентарные белки и фетальный гемоглобин, что вряд ли доступно для рутинного здравоохранения, особенно в России. Сегодня, как свидетельствуют данные литературы, именно фетальный гемоглобин как ранний биохимический маркер имеет высокий потенциал для прогнозирования в раннем периоде беременности, обладая 70% чувствительностью при 95% специфичности [1]. Но почему только фетальный? А свободный гемоглобин матери? Неужели между ними нет никакой связи?

Еще одной проблемой современного акушерства, кроме пре- и эклампсии, остается анемия беременных,

которая, по мнению ряда исследователей, оказывает отрицательное влияние как на течение беременности, так и на развитие плода. Есть ли какая-то связь между анемией беременных, активным ее лечением препаратами железа и развитием осложнений в виде пре- и эклампсии?

Целью данного обзора стал поиск ответов на поставленные выше вопросы.

Роль железа в организме определяется тем, что оно легко и обратимо как окисляется, так и восстанавливается за счет высокого окислительно-восстановительного потенциала, превышающего аналогичное свойство всех других микроэлементов [2—4]. Превалирующее присутствие железа в организме в большей степени связано с его широким распространением в природе — в почве, воде, растениях [5, 6]. Ценность железа для организма можно подтвердить тем, что его метаболизм до минимума исключает потери, а количество всасываемого микроэлемента строго лимитировано [2—4].

Физиологические потери железа для организма настолько малы, а его тканевые резервы так велики, что человеку, диета которого полностью лишена железа,

потребовалось бы 3 года для развития его недостаточности [7]. Из общего количества железа (10—20 мг), ежедневно поступающего с пищей, абсорбируется только 1—2 мг [2—4]. Данное обстоятельство, без сомнения, связано с тем, что железо как прямой окислитель опасно для тканей [2—4, 6]. Это подтверждается сродством трансферрина к железу — при достаточном синтезе трансферрина в печени исключается даже теоретическое присутствие 1 атома железа в 1 л крови [5]. Дефицит железа может возникнуть при его недостаточном поступлении в организм с продуктами питания, при нарушении всасывания на уровне кишечника либо при острых или хронических его потерях и, исключительно, при кровотечениях [4]. Однако при избыточном поступлении железа организм не избавляется от него, а, напротив, пытается его депонировать, чтобы затем расходовать с учетом физиологических потребностей [2—4, 8].

Для адекватной оценки имеющегося (или отсутствующего) железодефицита у беременной нужно согласиться с мнением, что если беременность — это эволюционно и генетически обусловленное состояние женщины, то оно должно иметь генетически обусловленные механизмы защиты организма матери и плода от различных факторов [9]. Природа в период беременности включает все механизмы безопасности, и железо как активатор свободно-радикального окисления (СРО) [10—12], мембраноагрессор [4, 10, 12] и источник энергетического потенциала для бактерий [13, 14] не может остаться без внимания.

В данном контексте, говоря о механизмах безопасности, хочется привести фразу Н.И. Пирогова, записанную в его дневнике еще в 1879 г.: «...в живом организме, как и во всем живом мире, все отправления, все функции направлены к тому, чтобы сохранить бытие и противодействовать разрушению... то есть стремящееся к цели и делающее все функции организма целесообразными — в этом сила жизни» [15]. В связи с этим вполне закономерно, что снижение концентраций сывороточного железа, ферритина и уменьшение степени насыщения трансферрина должны нами трактоваться как защитный механизм. По мнению ряда авторов, дефицит железа у беременной и у женщин вообще — это некоторое биологическое преимущество перед мужчинами [4, 7, 16], которое, как ни странно, исчезает после менопаузы, когда женщина по уровню содержания железа не имеет отличий от мужчин, но при этом достигает аналогичного с ними уровня частоты сердечно-сосудистой патологии [17].

В процессе беременности происходит закономерное увеличение массы тела плода и матери, что сопровождается ростом потребности не только в железе, но и в жидкости. Средняя прибавка массы тела у женщины с нормостеническим типом телосложения к концу беременности составляет 10—15 кг. Если учесть нормы расчета объема циркулирующей крови (ОЦК) — 50—60 мл/кг, то подобная прибавка к концу беременности должна увеличить ОЦК на 35—50%, или на 40—70 мл/кг.

Это довольно ощутимая гемодилюция, но и она происходит не в один момент, а постепенно и предназначена для заполнения маточно-плацентарной сосудистой сети. Первое значимое увеличение массы тела составляет 400—500 г за 2 нед, но первое существенное увеличение (сразу на 1300 г) регистрируется на 18—20-й неделях гестации, что составляет общую прибавку в указанные сроки беременности на 3,6—5,4 кг. Таким образом, можно подсчитать, что увеличение ОЦК в среднем на 250—300 мл будет способствовать снижению концентрации гемоглобина на 12 г/л от исходного уровня, т.е. до уровня 108—110 г/л на 18—20-й неделях. А это, с учетом рекомендаций ВОЗ [18], уже является «приговором» и показанием для назначения беременной препаратов железа.

Совершенно противоположные рекомендациям ВОЗ мнение можно найти в масштабном исследовании, проведенном британскими учеными Р. Steeg и соавт. (1995) [19]. Анализ течения беременности у более чем 150 тыс. женщин показал, что наибольшая средняя масса новорожденного отмечалась у женщин с показателями концентрации гемоглобина от 85 до 95 г/л. Более того, если уровень гемоглобина был выше 105 г/л, то возрастала вероятность недостаточной массы тела ребенка при рождении, преждевременных родов и преэклампсии.

Снижение гематологических показателей в течение беременности является следствием прежде всего гемодилюции, поэтому снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и показателя гематокрита позволяет рассматривать указанные изменения при беременности как один из вариантов олигоцитемической гиперволемии, т.е. по сути, «физиологической» анемии вследствие гемодилюции. В пользу «физиологичности» анемии свидетельствуют результаты исследования В.Б. Матюшевич и соавт. (2008) [20]. Было выявлено уменьшение среднего объема эритроцитов, крайне важное для микроциркуляции, в динамике беременности. Это позволяет эритроцитам быстрее и эффективней отдавать кислород даже при низких показателях гемоглобина, что трактуется авторами как компенсаторный элемент обеспечения «физиологичности» анемии беременных. В некоторых руководствах отмечено, что «высокий уровень гемоглобина при беременности — это сигнал опасности» [21].

Недавнее исследование Q. Zhong и соавт. (2014) [22] подтверждает, что высокий уровень гемоглобина у беременной — это отягчающий фактор. Авторы исследовали уровень гемоглобина у беременных с избыточной массой тела в возрасте 18—43 лет, которые находились под обычным дородовым наблюдением. По данным исследования, у 3472 (77%) из 4497 женщин в I триместре беременности сохранялись высокие показатели гемоглобина в сочетании с гипертензией. В дальнейшем у 2986 (66%) женщин во II триместре и у 2261 (50%) женщины в III триместре остались аналогичные показатели исследуемых параметров, что указывает на тот факт, что высокий индекс массы тела и высокие концентрации гемоглобина оказывают синер-

гический эффект на артериальное давление в поздней стадии беременности. Хочется добавить: «и являются перспективной для развития пре- и эклампсии».

Может быть, пришло время пересмотреть стереотип в отношении анемии беременных и заняться вопросом, почему у беременных не развивается анемия, если это физиологический процесс?

Наверное, более правильно, с учетом современных знаний об обмене железа, констатировать факт железодефицитной анемии у беременной по индексу отношения растворимой концентрации рецептора трансферрина к логарифму концентрации ферритина, который при значении  $<3,2$  указывает на истощение запасов железа [23]. Однако нужно учитывать, что указанный индекс может быть выше, например при воспалительных процессах, так как концентрация ферритина (белок острой фазы) в данной ситуации возрастает [24]. Данный факт необходимо рассматривать как защитный механизм по той причине, что основная задача ферритина — это связывание железа, избыток которого формируется при воспалении за счет клеточной деструкции и деструкции митохондрий [3, 4, 7]. Ферритин не всегда содержит трехвалентное железо. В условиях ацидоза, гипоксии и активации СРО ферритин легко меняет валентность железа, и оно становится двухвалентным, приобретая свойства прооксиданта и мощного вазодилатора [11], что очень характерно для эклампсии в заключительной стадии.

К великому сожалению, назначение препаратов железа беременным с целью лечения и даже профилактики анемии в настоящее время остается распространенным явлением [17]. Может ли подобная тактика способствовать развитию пре- и эклампсии? Вполне, если оценить имеющиеся публикации.

Например, ряд авторов отмечают, что у половины женщин, погибших в результате эклампсии, концентрация гемоглобина превышала 128—140 г/л [25], а в клиническом наблюдении фатального исхода эклампсии [26] указаны данные гемограммы, где фигурирует Ht 43%, Hb 145 г/л, т.е. выраженная гемоконцентрация. Другим примером может служить исследование R. Negi и соавт. (2014) [27], где отмечено достоверное повышение уровня железа наряду со снижением активности каталазы, концентрации витаминов А, Е, С, общего антиоксидантного статуса в пуповинной крови детей, рожденных у женщин с пре- и эклампсией. Эти параметры обуславливают риск свободно-радикального повреждения у младенцев. Прогрессирование окислительного стресса вызывает окисление ДНК в структуре белков, изменяет функцию антиоксиданта. Авторы констатируют, что превышение уровня железа и снижение железосвязывающей способности может быть фактором, связанным с окислительным стрессом в патогенезе преэклампсии и эклампсии.

Очень наглядно в данном аспекте сообщение A. Skoczynska [28] о наблюдении 27-летней женщины, страдавшей анемией и получавшей высокие дозы препаратов железа — в течение 20 дней суммарная доза

составила 4 г железа. У пациентки развились клинические проявления, характерные для острого отравления железом: желудочно-кишечные симптомы, лейкоцитоз с последующей гипотонией, шоком, полиорганной недостаточностью и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Низкая концентрация железа в крови и высокий уровень ферритина, а также типичная последовательность симптомов подтвердили диагноз.

Осложнения беременности можно рассматривать как метаболический стресс, связанный в первую очередь с окислительным стрессом, вызванным дисбалансом в системе про- и антиоксидантов. Это убедительно показано в исследовании V. Fenzl (2013) и соавт. [29], целью которого было определение концентрации микроэлементов в сыворотке крови беременных: железа, цинка, меди, общего сывороточного окислительного потенциала (total oxidant capacity — ТОС) и общей антиоксидантной емкости крови (total antioxidant capacity — ТАС) у беременных с преэклампсией ( $n = 30$ ), с гестационной гипертензией ( $n = 30$ ), у здоровых беременных ( $n = 37$ ) и небеременных женщин ( $n = 30$ ), взятых в качестве контроля. В сыворотке крови женщин с преэклампсией и с гипертензией уровни железа и ТОС были значительно выше, в то время как уровень цинка (конкурирующий с железом металл) был ниже у всех беременных. Сывороточное железо и ТАС оказались значительно выше у беременных с преэклампсией.

Железо — наиболее активный элемент, и, бесспорно, он угнетает адсорбцию таких элементов, как магний, цинк и кальций. В работе S. Jain и соавт. (2010) [30] показано, что снижение уровней кальция, магния и цинка в сыворотке крови во время беременности может быть возможным фактором в этиологии преэклампсии, а добавка этих элементов (но не железа!) в рацион питания, напротив, может иметь значение для профилактики преэклампсии.

В некоторых работах предлагается оценивать уровень железа в качестве маркера преэклампсии. Так, K. Basher и K. Deb (2006) [31] исследовали уровень железа у 82 женщин в возрасте от 17 до 40 лет во второй половине гестации: 32 женщины были взяты в качестве группы контроля, так как беременность у них протекала обычно, а у 50 женщин имелась предварительная угроза эклампсии. Среднее значение сывороточного железа было увеличено у женщин с угрозой эклампсии по сравнению с контрольной группой, тогда как средние значения общей железосвязывающей способности оказались значительно меньше в группе женщин с угрозой развития эклампсии. Авторы указывают на возможный вклад свободного железа и свободных радикалов при ишемии плаценты, играющей основную роль в этиологии эклампсии. По мнению исследователей, рутинное исследование железа в сыворотке крови беременных в рамках дородового обследования может помочь в установлении предварительного диагноза «эклампсия» до развития клинических проявлений. A. S. Gupta и соавт. (1997) [32], оценив уровень железа у

50 пациенток с преэклампсией, наряду с определением концентрации железа рекомендуют проводить подсчет ретикулоцитов, выявлять концентрацию свободного гемоглобина и непрямого билирубина в плазме крови, так как указанные маркеры у беременных с преэклампсией были выше, чем у 50 женщин с нормально протекающей беременностью.

В исследовании, которое хотелось бы рассмотреть более подробно, J.I. Anetor и соавт. (2010) [33] определили антиоксидантный статус у беременных, принимающих препараты железа (58 здоровых женщин) и не принимающих таковых (55 женщин, группа контроля). Обе группы были классифицированы в соответствии с триместрами беременности. Гестационный возраст беременных был аналогичный. Диетические пристрания, как и антропометрические показатели (масса тела, рост, индекс массы тела), также были схожи. Однако масса тела у женщин на фоне приема железа в III триместре увеличилась более чем на 10% ( $p < 0,00$ ), а сывороточное железо было значительно выше в группе, принимавшей препараты железа, чем в контрольной ( $p < 0,001$ ). При этом уровень антиоксидантов (аскорбиновая кислота, медь, цинк и билирубин) был достоверно ниже в группе женщин, принимавших железо ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно). Значительно более высокий уровень железа сохранялся и во II и в III триместрах, хотя и в меньшей степени ( $p < 0,05$ ), но был связан со снижением уровня тех же антиоксидантов ( $p < 0,02$ ,  $p < 0,02$ ,  $p < 0,02$  и  $p < 0,001$  соответственно). Примечательно изменение между показателями в I и III триместрах: сывороточное железо увеличилось более чем на 116% в группе женщин, принимавших препараты железа, и более чем на 50% — в группе контроля. При этом отмечена связь с 23,5-процентным снижением содержания аскорбата ( $p < 0,003$ ) в группе, принимавшей железо, и сокращение концентрации антиоксиданта лишь на 3,7% в группе контроля ( $p > 0,05$ ). Уровень витамина E в группе исследования снизился на 17,2%, в то время как в группе контроля только на 7,3%. Кроме того, все антиоксиданты (за исключением витаминов E, A) у женщин, принимавших железо, а именно аскорбиновая кислота, билирубин, медь, мочевиная кислота, цинк, достоверно обратно коррелировали с высоким уровнем железа в сыворотке ( $r -0,299$ ,  $p < 0,05$ ;  $r -0,278$ ,  $p < 0,05$ ;  $r -0,383$ ,  $p < 0,05$  и  $r -0,0369$ ,  $p < 0,05$ ). Авторы полагают, что заметное подавление антиоксидантного статуса при дополнении железа у беременных прямо связано с сопутствующим окислительным стрессом (скорее всего железоиндуцированным).

Обмен железа во время беременности должен рассматриваться с позиций общего обмена микроэлементов. В организме при физиологическом состоянии существует зависимость концентраций одних металлов от других. Это создает определенное равновесие в гомеостазе. Особенно это важно для регуляции обмена железа и цинка, железа и меди, железа и магния, т.е. металлов переменной валентности [4]. Недостаток

какого-то химического элемента всегда будет восполнен избытком другого элемента. Вполне возможно, что магниевая терапия, оказывающая хороший клинический эффект при артериальной гипертензии у беременной с преэклампсией и эклампсией, связана как раз с имеющимся избытком железа в организме. Железо и магний — конкурирующие металлы [6]. Вполне закономерно: много железа — мало магния и склонность к судорогам, и, наоборот, мало железа и много магния — отсутствие судорог. Но этот вопрос требует детального изучения, так как данные об обмене магния у беременных отражены в единичных работах [34, 35].

Как известно, эклампсия — это сложная патология, в основе которой лежат активация СРО (на что однозначно и вполне аргументированно указывают ряд авторов), тотальный эндотелиоз и эндотоксикоз, сопровождающийся увеличением фракций свободных радикалов (супероксидный и гидроксильный), которые способствуют гемолизу эритроцитов и ингибируют эритропоэз [10, 36]. С 1894 г. считается аксиомой, что СРО — это типовой патологический процесс, который является в первую очередь антиинфекционным, направленным на устранение активных форм кислорода и на антибактериальную защиту матери и плода [37]. Увеличение активности СРО неизбежно в период беременности, и это отмечено в ряде исследований [38, 39]. Развитие железодефицитной анемии в данном случае представляет собой защитный механизм, так как при этом уменьшается количество основного катализатора СРО — ионов железа, и в первую очередь самого агрессивного иона —  $Fe^{2+}$  [37]. В ряде исследований показано, что на фоне приема препаратов железа с целью коррекции анемии беременных уровень железа сыворотки крови возрастал только у женщин с эклампсией [34, 40]. Но при этом была отмечена активация инфекции как в эксперименте, так и в клинике, где выявлена зависимость между гестационным пиелонефритом и степенью тяжести преэклампсии, связанная с назначением препаратов железа [41, 42].

В работе I.A. Siddiqui и соавт. (2011) [43] были исследованы образцы крови, взятые у 40 беременных с диагнозом «преэклампсия» и у 80 женщин с нормально протекающей беременностью. В сравнительном аспекте оценивали количество эритроцитов, концентрацию гемоглобина, железа сыворотки и ферритина. Концентрация железа в сыворотке крови женщин с преэклампсией была  $23,48 \pm 9,05$  ммоль/л, а в группе с нормально протекающей беременностью  $12,2 \pm 5,21$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Аналогичная разница была выявлена и в концентрации ферритина, которая составила в группе с преэклампсией и у женщин с нормально протекающей беременностью  $32,56 \pm 11,7$  и  $19,8 \pm 8,8$  мкг соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом не обнаружено значимых различий в количестве эритроцитов, концентрации гемоглобина, показателе гематокрита в обеих группах. Авторы рекомендуют, чтобы все беременные женщины с высоким уровнем сывороточного железа и высокой концентрацией ферритина были включены в группу риска преэклампсии.

В более ранних исследованиях М.Р. Rayman и соавт. (2002) [44], проведенных в одной из клиник Оксфорда, у 40 женщин с преэклампсией и беременных контрольной группы оценивали ряд параметров обмена железа. Путем статистического анализа было показано, что концентрация ферритина и процент насыщения трансферрина значительно выше в группе женщин с преэклампсией, чем в контрольной. Авторы констатировали: высокие концентрации железа могут способствовать развитию преэклампсии. Это усугубляет процессы перекисного окисления липидов и способствует повреждению эндотелиальных клеток. А учитывая высокую распространенность гемохроматоза, без доказательств дефицита железа назначать дополнительно препараты железа беременным с высоким риском преэклампсии крайне опасно.

В работе М.Г. Olsson и соавт. (2010) [45] выдвинута гипотеза (хотя подобная гипотеза была опубликована в отечественной литературе в более ранний период), что свободный гемоглобин, вызывая окислительный стресс, способствует повреждению эндотелия. Оказалось, что концентрация гаптоглобина, ответственного за связывание свободного гемоглобина, значительно снижена у женщин уже в период преэклампсии и сильно коррелировала с возрастающим систолическим артериальным давлением. Эти результаты подтверждают идею, что свободный гемоглобин, индуцирующий окислительный стресс, является еще одним патогенным фактором в развитии преэклампсии. В следующей публикации М.Г. Olsson и соавт. (2012) [46] отмечены несколько патологических состояний, так или иначе связанных с присутствием высоких концентраций свободного гемоглобина, — гемолитические анемии, трансфузионные реакции, преэклампсия и церебральные внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных детей, что позволило авторам рассматривать уровень свободного гемоглобина как маркер преэклампсии.

В недавней публикации L. Wester-Rosenlöf и соавт. (2014) [47], подтверждая приведенные выше клинические исследования, в эксперименте определили эффективность использования рекомбинантного человеческого  $\alpha 1$ -микроглобулина для связывания свободного гемоглобина при экспериментальной преэклампсии, определяемой по увеличению билирубина в крови (как продукта гемолиза) и по структурным повреждениям плаценты и почек. Авторы отметили положительные терапевтические эффекты и хорошую переносимость  $\alpha 1$ -микроглобулина животными и предлагают его как возможный метод лечения преэклампсии у человека. Таким образом, в ряде работ подчеркивается роль свободного гемоглобина как биохимического маркера и основного повреждающего фактора в механизме развития тотального эндотелиоза при эклампсии.

В патогенезе формирования нарушений при преэклампсии можно выделить 2 этапа. Первый этап характеризуется неполноценным формированием плаценты со снижением маточно-плацентарного кровото-

ка. Вследствие гипоксии и гипоперфузии развивается окислительный стресс, что еще более усугубляет плацентарную сосудистую дисфункцию, потенцирует воспаление и недостаточное кровоснабжение не только в плаценте, но и в большинстве материнских органов, в первую очередь в печени и почках. Второй этап преэклампсии характеризуется клиническими проявлениями, развивающимися после 20-й недели беременности, — протеинурией, гипертензией, а также высоким уровнем свободного гемоглобина вследствие гемолиза эритроцитов на фоне ангиоспазма и гипоперфузии. Необходимо учитывать и факт постоянного увеличения внутрибрюшного давления в процессе беременности, которое только усугубляет гипоперфузию [48]. Далее болезнь прогрессирует с развитием церебрального ангиоспазма и отека мозга на высоте артериальной гипертензии, что и вызывает тяжелые генерализованные судороги. Так преэклампсия трансформируется в эклампсию.

В лечении преэклампсии долгое время единственным спасением считалось удаление плода и плаценты, а часто и матки. Но оказалось, что проблема на этом не решается. Увеличение производства и накопление свободного гемоглобина (изначально в плаценте) способствуют его утечке в кровеносное русло, где он вызывает свои хорошо известные сосудосуживающие, провоспалительные и проокислительные свойства, приводящие к повреждению тканей, и обуславливает развитие полиорганной недостаточности в раннем послеродовом периоде. В работе М. Centlow и соавт. (2008) [49] очень наглядно продемонстрирован факт накопления гемоглобина в тканях плаценты при преэклампсии, он фиксируется не только в просвете кровеносного сосуда, но и в эндотелии и за его пределами (рис. 1, см. цветную вклейку). Авторы сделали вывод о том, что в данном случае и свободный гем, и гемоглобин являются сильными токсинами, которые вызывают повреждение эндотелия и потенцируют воспаление.

Возможно, именно свободный гемоглобин — это как раз то недостающее звено в патогенезе эклампсии «Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links?», которое пытались найти в своем исследовании D. Tannetta и I. Sargent [50].

Гордиев узел эклампсии, по-видимому, заключается в том, что свободное железо (как продукт метаболизма гема) и супероксидный радикал (как продукт СРО) — это «гремучая смесь», которая продуцирует активные формы кислорода, вызывает окислительный стресс, сужение сосудов почек, повреждения эндотелия и потенцирует дальнейший гемолиз. Однако, несмотря на это, железо остается наиболее часто назначаемым препаратом во время беременности. Именно эта «гремучая смесь» является повреждающим фактором на уровне трофобластов, о чем свидетельствуют данные из исследования С. Penha-Gonçalves и соавт. (2014) [51]. Авторы исследовали обмен железа в плаценте на фоне инвазии возбудителя малярии во время беременности и выявили защитный механизм, спасающий трофобласт, что отражено на рис. 2 (см. цветную вклейку).

Таким образом, резюмируя данные обзора, можно поставить под сомнение рациональность назначения препаратов железа беременным, если нет достоверных сведений о недостаточности железа в организме матери (уровень ферритина, трансферрина), поскольку выявленный дефицит металла никак не влияет на функциональное состояние матери и развитие плода, существует риск увеличения бактериальной или паразитарной агрессии.

Совершенно логичным выглядит предположение авторов, что именно гемолиз является главным фактором, способствующим повышению уровня железа в сыворотке крови при преэклампсии. Исходя из этого, контроль свободного гемоглобина, гаптоглобина в крови и основных показателей антиоксидантного статуса беременной должен стать реальным инструментом мониторинга развития критических состояний в акушерстве.

Данные обзора подтверждают, что активное назначение препаратов железа несет реальную угрозу молекулярных и клеточных повреждений, которые приводят к патологическим состояниям, лежащим в основе материнской и перинатальной смертности. Результаты исследования требуют осторожности при назначении препаратов железа во время беременности и предварительной оценки не только показателей обмена железа, но и антиоксидантного статуса, что очень важно для мониторинга и предотвращения (или смягчения) окислительной, стресс-индуцированной патологии в системе матери и плода. Железо — полезный, но и опасный металл. Его патологический потенциал редко учитывают, чаще просто игнорируют.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Anderson U.D., Olsson M.G., Kristensen K.H., Åkerström B., Hansson S.R. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta*. 2012; 33 (Suppl.): S42—7.
- Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol. Rev.* 2013; 93 (4): 1721—41.
- Słomka A., Zekanowska E., Piotrowska K., Kwapisz J. Iron metabolism and maternal-fetal iron circulation. *Postepy Hig. Med. Dosw (Online)*. 2012; 66: 876—87.
- Tandara L., Salamunic I. Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2012; 22 (3): 311—28.
- Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. *Основы патохимии (Учебник для студентов медицинских вузов)*. СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2001.
- Кудрин А.В., Громова О.А. *Микроэлементы в неврологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
- Лубянова И.П. Современные представления о метаболизме железа с позиций профпатолога. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2010; 2 (20): 47—57.
- Иванян А.Н., Никифорович И.И., Литвинов А.В. Современный взгляд на анемию беременных. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009; 1: 17—20.
- Оден М. *Кесарево сечение: безопасный выход или угроза будущему?* Пер. с англ. М.: Международная школа традиционного акушерства; 2006.
- Peña-Rosas J.P., Viteri F.E. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD004736.
- Alexandra Brito M., Silva R.F., Brites D. Bilirubin toxicity to human erythrocytes: a review. *Clin. Chim. Acta*. 2006; 374 (1—2): 46—56.
- Сидорова И.С., Боровикова Е.И., Мартынова И.В., Солоницын А.В. и др. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза. *Акушерство и гинекология*. 2007; 3: 3—5.
- Runyen-Janecky L.J. Role and regulation of heme iron acquisition in gram-negative pathogens. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2013; 3: 55.
- Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я., Щуплова Е.А. Антигемоглобиновая активность бактерий при взаимодействии с эритроцитами и ее роль в патогенезе анемии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; 4: 25—9.
- Пирогов Н.И. *Вопросы жизни. Дневник старого врача*. М.: АСТ; 2013.
- Зарипова Л.Р., Галина Т.В., Дурандин Ю.М., Златовратская Т.В., Старцева Н.М., Старцева Т.А. «Лечение» беременности: в плену опасных заблуждений. *Вестник РУДН. Серия «Медицина»*. 2012; 6: 187—92.
- Чилова Р.А., Ищенко А.И., Рафальский В.В., Страчунский Л.С. Фармакологические исследования в акушерстве. *Акушерство и гинекология*. 2008; 2: 3—7.
- WHO: *Assessing the Iron Status of Populations: Report of a Joint WHO / Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population*. Geneva, Switzerland, 6—8 April 2004. Geneva, 2004.
- Steer P., Alam M.A., Wadsworth J., Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *Br. Med. J.* 1995; 310: 489—91.
- Магюшевич В.Б., Шамратова В.Г. Динамика параметров объема клеток крови при беременности. *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2008; 1: 45—7.
- Руководство по эффективной помощи при беременности и родах* / Под ред. Э. Энкин; пер. с англ. СПб.: Нордмед-Издат, 1999.
- Zhong Q., Xu J., Long Y., Deng Y., Hu J., Li X., Qiu X. Interaction of body mass index and hemoglobin concentration on blood pressure among pregnant women in Guangxi, China. *BMC Pub. Hlth*. 2014; 14: 474.
- Трошина Е.А., Секинаева А.В., Абдулхабирова Ф.М. Дефицит микроэлементов при беременности. *Акушерство и гинекология*. 2009; 1: 7—11.
- Вихляева Е.М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсий. *Акушерство и гинекология*. 2009; 1: 3—7.
- Репина М.А. *Преэклампсия и материнская смертность*. СПб.: Издательство СПб МАПО; 2005.
- Шифман Е.М., Гуменюк Е.Г., Ившин А.А., Флока С.Е. Внутримозговое кровоизлияние при эклампсии. *Общая реаниматология*. 2008, IV (2): 75—83.
- Negi R., Pande D., Karki K., Kumar A., Khanna R.S., Khanna H.D. Association of oxidative DNA damage, protein oxidation and antioxidant function with oxidative stress induced cellular injury in pre-eclamptic/eclamptic mothers during fetal circulation. *Chem. Biol. Interact.* 2014; 208: 77—83.
- Skoczynska A. Acute iron poisoning in adult female. *Hum. Exp. Toxicol.* 2007; 26 (8): 663—6.
- Fenzl V., Flegar-Meštrić Z., Perkov S., Andrišić L., Tatzber F., Žarković N., Duić Ž. Trace elements and oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 287 (1): 19—24.
- Jain S., Sharma P., Kulshreshtha S., Mohan G., Singh S. The role of calcium, magnesium, and zinc in pre-eclampsia. *Biol. Trace Elem. Res.* 2010; 133 (2): 162—70.
- Basher K., Deb K. Alteration in iron status in pre eclampsia. *Mymensingh. Med. J.* 2006; 15 (1): 22—4.
- Gupta S., Nanda S., Singh U., Bansal S., Lal H. Evaluation of the changes in serum iron levels in pre-eclampsia. *Indian J. Clin. Biochem.* 1997; 12 (1): 91—4.
- Anetor J.I., Ajose O.A., Adeleke F.N., Olaniyan-Taylor G.O., Fasola F.A. Depressed antioxidant status in pregnant women on iron supplements: pathologic and clinical correlates. *Biol. Trace Elem. Res.* 2010; 136 (2): 157—70.
- Miranda Guisado M.L., Vallejo-Vaz A.J., Garcia Junco P.S., Jiménez Jiménez L., Garcia Morillo S., Muñoz Grijalvo O. et al. Abnormal levels of antioxidant defenses in a large sample of patients with hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens. Res.* 2012; 73: 274—8.
- Сидорова И.С., Унанян А.Л. Роль магния в комплексной профилактике гестоза и фетоплацентарной недостаточности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2006; 9 (2): 12—5.
- Репина М.А., Бобров С.А. Анемический синдром у беременных: вопросы патогенеза, диагноза и лечения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; LIX (2): 3—10.
- Fenton H. Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *J. Chem. Soc. Trans.* 1894; 65: 899—910.
- Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376 (9741): 631—44.

39. Ванько Л.В., Сафронова В.Г., Матвеева Н.К. Значение оксидативного стресса в развитии осложнений беременности и послеродового периода. *Акушерство и гинекология*. 2010; 2: 7—11.
40. Cao C., O'Brien K.O. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr. Rev.* 2013; 71 (1): 35—51.
41. Korkmaz V., Ozkaya E., Seven B.Y., Duzguner S., Karsli M.F., Kucukozkan T. Comparison of oxidative stress in pregnancies with and without first trimester iron supplement: a randomized double-blind controlled trial. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2014; 27 (15): 1535—8.
42. Toblli J.E., Cao G., Oliveri L., Angerosa M. Effects of iron polymaltose complex, ferrous fumarate and ferrous sulfate treatments in anemic pregnant rats, their fetuses and placentas. *Inflamm. Allergy Drug. Targets.* 2013; 12 (3): 190—8.
43. Siddiqui I.A., Jaleel A., Kadri H.M., Saeed W.A., Tamimi W. Iron status parameters in preeclamptic women. *Arch. Gynecol. Obstetr.* 2011; 284 (3): 587—91.
44. Rayman M.P., Barlis J., Evans R.W., Redman C.W., King L.J. Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 2002; 187 (2): 412—8.
45. Olsson M.G., Centlow M., Rutardóttir S., Stenfors I., Larsson J., Hossaini-Maaf B. et al. Increased levels of cell-free hemoglobin, oxidation markers, and the antioxidative heme scavenger alpha(1)-microglobulin in preeclampsia. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 48 (2): 284—91.
46. Olsson M.G., Allhorn M., Bülow L., Hansson S.R., Ley D., Olsson M.L. et al. Pathological conditions involving extracellular hemoglobin: molecular mechanisms, clinical significance, and novel therapeutic opportunities for alpha(1)-microglobulin. *Redox Signal.* 2012; 17 (5): 813—46.
47. Wester-Rosenlöf L., Casslén V., Axelsson J., Edström-Hägerwall A., Gram M., Holmqvist M. et al. A1M/alpha1-microglobulin protects from heme-induced placental and renal damage in a pregnant sheep model of preeclampsia. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e86353.
48. Маршалов Д.В., Шифман Е.М., Салов И.Н., Петренко А.П. Роль внутрибрюшной гипертензии в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений. *Врач*, 2011, 8: 2—9.
49. Centlow M., Carninci P., Nemeth K., Mezey E., Brownstein M., Hansson S.R. Placental expression profiling in preeclampsia: local overproduction of hemoglobin may drive pathological changes. *Fertil. Steril.* 2008; 90 (5): 1834—43.
50. Tannetta D., Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links? *Curr. Hypertens. Rep.* 2013; 15 (6): 590—9.
51. Penha-Gonçalves C., Gozzelino R., de Moraes L.V. Iron overload in Plasmodium berghei-infected placenta as a pathogenesis mechanism of fetal death. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 155.
13. Runyen-Janecky L.J. Role and regulation of heme iron acquisition in gram-negative pathogens. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2013; 3: 55.
14. Bukharin O.V., Usvyatsov B.Ya., Shchuplova E.A. Antigemoglobinovaya bacterial activity when interacting with the red blood cells and its role in the pathogenesis of anemia. *Zhurnal mikrobiologii i immunobiologii*. 2011; 4: 25—9. (in Russian)
15. Pirogov N.I. Questions of Life. Diary of an old doctor. Moscow: AST, 2013. (in Russian)
16. Zariпова L.R., Galina T.V., Durandin Yu.M., Zlatovratkaya T.V., Startseva N.M., Startseva T.A. «Treatment» of pregnancy: a prisoner of dangerous misconceptions. *Vestnik RUDN. Seriya "Meditsina"*. 2012; 6: 187—92. (in Russian)
17. Chilova R.A., Ishchenko A.I., Rafal'skiy V.V., Strachunskiy L.S. Pharmacological studies in obstetrics. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2008; 2: 3—7. (in Russian)
18. WHO: *Assessing the Iron Status of Populations*: Report of a Joint WHO / Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population. Geneva, Switzerland, 6—8 April 2004. Geneva, 2004.
19. Steer P., Alam M.A., Wadsworth J., Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *Br. Med. J.* 1995; 310: 489—91.
20. Matyushevich V.B., Shamratova V.G. The dynamics of the parameters of volume of blood cells during pregnancy. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*. 2008; 1: 45—7. (in Russian)
21. Guide to effective care in pregnancy and childbirth. [Rukovodstvo po effektivnoy pomoshchi pri beremennosti i rodakh] / Transl. from Engl.; edited by E. Enkin. St. Petersburg: Nordmed-Izdat, 1999; 554. (in Russian)
22. Zhong Q., Xu J., Long Y., Deng Y., Hu J., Li X., Qiu X. Interaction of body mass index and hemoglobin concentration on blood pressure among pregnant women in Guangxi, China. *BMC Public Hlth.* 2014; 14: 474.
23. Troshina E.A., Sekinaeva A.V., Abdulkhabirova F.M. Micronutrient deficiencies during pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2009; 1: 7—11. (in Russian)
24. Vikhlyaeva E.M. Pre-clinical manifestations of systemic disorders, clinical outcomes and long-term effects of pre-eclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2009; 1: 3—7. (in Russian)
25. Repina M.A. *Pre-eclampsia and maternal mortality*. St. Petersburg. 2005; 234. (in Russian)
26. Shifman E.M., Gumenyuk E.G., Ivshin A.A., Floka S.E. Intracerebral hemorrhage in eclampsia. *Obshchaya reanimatologiya*. 2008, IV (2): 75—83. (in Russian)
27. Negi R., Pande D., Karki K., Kumar A., Khanna R.S., Khanna H.D. Association of oxidative DNA damage, protein oxidation and antioxidant function with oxidative stress induced cellular injury in preeclamptic/eclamptic mothers during fetal circulation. *Chem. Biol. Interact.* 2014; 208: 77—83.
28. Skoczynska A. Acute iron poisoning in adult female. *Hum. Exp. Toxicol.* 2007; 26 (8): 663—6.
29. Fenzl V., Flegar-Meštrić Z., Perkov S., Andrišić L., Tatzber F., Žarković N., Duić Ž. Trace elements and oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 287 (1): 19—24.
30. Jain S., Sharma P., Kulshreshtha S., Mohan G., Singh S. The role of calcium, magnesium, and zinc in pre-eclampsia. *Biol. Trace Elem. Res.* 2010; 133 (2): 162—70.
31. Basher K., Deb K. Alteration in iron status in preeclampsia. *Myensingh. Med. J.* 2006; 15 (1): 22—4.
32. Gupta S., Nanda S., Singh U., Bansal S., Lal H. Evaluation of the changes in serum iron levels in pre-eclampsia. *Indian J. Clin. Biochem.* 1997; 12 (1): 91—4.
33. Anetor J.I., Ajose O.A., Adeleke F.N., Olaniyan-Taylor G.O., Fasola F.A. Depressed antioxidant status in pregnant women on iron supplements: pathologic and clinical correlates. *Biol. Trace Elem. Res.* 2010; 136 (2): 157—70.
34. Miranda Guisado M.L., Vallejo-Vaz A.J., Garcia Junco P.S., Jiménez Jiménez L., García Morillo S., Muñiz Grijalvo O. et al. Abnormal levels of antioxidant defenses in a large sample of patients with hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens. Res.* 2012; 73: 274—8.
35. Sidorova I.S., Unanyan A.L. The role of magnesium in the comprehensive prevention of preeclampsia and placental insufficiency. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*; 2006; 9 (2): 12—5. (in Russian)
36. Repina M.A., Bobrov S.A. Anemic syndrome in pregnancy: problems of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Z. Akus. Zen. Bolezni.* 2010; LIX (2): 3—10. (in Russian)

## REFERENCES

1. Anderson U.D., Olsson M.G., Kristensen K.H., Åkerström B., Hansson S.R. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta*. 2012; 33 (Suppl.): S42—7.
2. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol. Rev.* 2013; 93 (4): 1721—41.
3. Słomka A., Zekanowska E., Piotrowska K., Kwapisz J. Iron metabolism and maternal-fetal iron circulation. *Postepy Hig. Med. Dosw (Online)*. 2012; 66: 876—87.
4. Tandara L., Salamunic I. Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2012; 22 (3): 311—28.
5. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. *Basics patohimii (textbook for medical students)*. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2001. (in Russian)
6. Kudrin A.V., Gromova O.A. *Trace Elements in Neurology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. (in Russian)
7. Lubyanova I.P. Modern understanding of iron metabolism from the standpoint of occupational diseases. [*Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny*]. 2010; 2 (20): 47—57. (in Russian)
8. Ivanyan A.N., Nikiforovich I.I., Litvinov A.V. The modern view of anemia in pregnant women. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2009; 1: 17—20. (in Russian)
9. Oden M. *Caesarean Section a Safe Exit or Threat to the Future?* Transl. from Engl. Moscow: Mezhdunarodnaya shkola traditsionnogo akusherstva; 2006. (in Russian)
10. Peña-Rosas J.P., Viteri F.E. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD004736.
11. Alexandra Brito M., Silva R.F., Brites D. Bilirubin toxicity to human erythrocytes: a review. *Clin. Chim. Acta.* 2006; 374 (1—2): 46—56.
12. Sidorova I.S., Borovikova E.I., Martynova I.V., Solonitsyn A.V. et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2007; 3: 3—5. (in Russian)

37. Fenton H. (1894). Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *J. Chem. Soc., Trans.* 1894; 65: 899—910.
38. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet.* 2010; 376 (9741): 631—44.
39. Van'ko L.V., Safronova V.G., Matveeva N.K. The value of oxidative stress in the development of complications in pregnancy and the postpartum period. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2010; 2: 7—11. (in Russian)
40. Cao C., O'Brien K.O. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr Rev.* 2013; 71 (1): 35—51.
41. Korkmaz V., Ozkaya E., Seven B.Y., Duzguner S., Karsli M.F., Kucukozkan T. Comparison of oxidative stress in pregnancies with and without first trimester iron supplement: a randomized double-blind controlled trial. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2014; 27 (15): 1535—8.
42. Toblli J.E., Cao G., Oliveri L., Angerosa M. Effects of iron polymaltose complex, ferrous fumarate and ferrous sulfate treatments in anemic pregnant rats, their fetuses and placentas. *Inflamm. Allergy Drug. Targets.* 2013; 12 (3): 190—8.
43. Siddiqui I.A., Jaleel A., Kadri H.M., Saeed W.A., Tamimi W. Iron status parameters in preeclamptic women. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 284 (3): 587—91.
44. Rayman M.P., Barlis J., Evans R.W., Redman C.W., King L.J. Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187 (2): 412—8.
45. Olsson M.G., Centlow M., Rutardóttir S., Stenfors I., Larsson J., Hosseini-Maaf B. et al. Increased levels of cell-free hemoglobin, oxidation markers, and the antioxidative heme scavenger alpha(1)-microglobulin in preeclampsia. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 48 (2): 284—91.
46. Olsson M.G., Allhorn M., Bülow L., Hansson S.R., Ley D., Olsson M.L. et al. Pathological conditions involving extracellular hemoglobin: molecular mechanisms, clinical significance, and novel therapeutic opportunities for alpha(1)-microglobulin. *Redox Signal.* 2012; 17 (5): 813—46.
47. Wester-Rosenlöf L., Casslén V., Axelsson J., Edström-Hägerwall A., Gram M., Holmqvist M. et al. A1M/alpha1-microglobulin protects from heme-induced placental and renal damage in a pregnant sheep model of preeclampsia. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e86353.
48. Marshalov D.V., Shifman E.M., Salov I.N., Petrenko A.P. The role of intra-abdominal hypertension in the pathogenesis of obstetric and perinatal complications. *Vrach.* 2011; 8: 2—9. (in Russian)
49. Centlow M., Carninci P., Nemeth K., Mezey E., Brownstein M., Hansson SR. Placental expression profiling in preeclampsia: local overproduction of hemoglobin may drive pathological changes. *Fertil. Steril.* 2008; 90 (5): 1834—43.
50. Tannetta D., Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links? *Curr. Hypertens. Rep.* 2013; 15 (6): 590—9.
51. Penha-Gonçalves C., Gozzelino R., de Moraes L.V. Iron overload in Plasmodium berghei-infected placenta as a pathogenesis mechanism of fetal death. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 155.

Поступила 15.11.14