

**MORPHOLOGICAL STATE OF LOCAL IMMUNE REACTIONS
IN THE KIDNEYS OF MATURE FETUSES AND NEWBORNS
FROM MOTHERS, WHOSE PREGNANCY WAS COMPLICATED
BY IRON DEFICIENCY ANEMIA**

**МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ
МЕСТНЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ В ПОЧКАХ
ДОНОШЕННЫХ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ
ОТ МАТЕРЕЙ, БЕРЕМЕННОСТЬ КОТОРЫХ ОСЛОЖНИЛАСЬ
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ**

Sorokina Iryna¹

Myroshnychenko Mykhailo²

Simachova Alla³

DOI: http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-571-31-2_10

Abstract. The aim of the research was to reveal the peculiarities of local immune reactions in the kidneys of mature fetuses and newborns from mothers, whose pregnancy was complicated by iron deficiency anemia of varying degrees of severity. The material of the study was the tissue of the kidneys of mature fetuses and newborns from mothers with physiological pregnancy (28 cases), as well as from mothers whose pregnancy was complicated by iron deficiency anemia of varying degrees of severity (85 cases). Phenotyping of the immune cells was performed by an indirect Coons method according to M. Brosman's technique using monoclonal antibodies to CD3 and using the peroxidase reaction with monoclonal antibodies to CD4, CD8, CD20 and CD68. Maternal iron deficiency anemia of mild degree in the fetuses and newborns kidneys has no effect on T-cell and B-cell immunity and activates the macro-

¹ Doctor of Medical Sciences,
Head of the Department of Pathological Anatomy,
Kharkiv National Medical University, Ukraine

² Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy,
Kharkiv National Medical University, Ukraine

³ Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy,
Kharkiv National Medical University, Ukraine

Morphological state of local immune reactions in the kidneys of mature...

phage system. Maternal iron deficiency anemia of moderately severe degree and severe iron deficiency anemia in the fetuses and newborns kidneys lead to the inhibition of T-cell and B-cell immunity against the background of macrophage system activation. The kidneys of newborns from mothers with iron deficiency anemia of varying degrees of severity as compared to the fetuses kidneys are characterized by a high content of CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 cells and the immunoregulatory index value. The quantitative characteristics of the cellular composition of the immune infiltration in the fetuses and newborns kidneys are determined by the severity degrees of maternal iron deficiency anemia, while with the increase of the maternal anemia severity the quantitative changes of CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 cells increase and the immunoregulatory index does not change.

1. Введение

Формирование здоровья детей находится в прямой зависимости от соматического состояния материнского организма, особенностей течения беременностей и родов, так как «качество» развивающихся органов и тканей определяется взаимосвязью плода с материнским организмом, составляющим для него особую среду обитания [1, с. 43; 2, с. 38]. Негативные антенатальные факторы могут существенно осложнить внутриутробное развитие, течение постнатальной адаптации, приводить к развитию различных морфофункциональных изменений в органах и системах плода и новорожденного, оказывать влияние на здоровье детей в последующие годы жизни [1, с. 46].

Одним из таких повреждающих факторов может выступать железодефицитная анемия матери, частота которой, по данным Всемирной организации здравоохранения, колеблется в разных странах мира от 21 % до 80 %, если учитывать уровень гемоглобина, и от 49 % до 90 %, если учитывать уровень сывороточного железа [3, с. 64].

Гестационный период и роды на фоне железодефицитных состояний характеризуются высокой частотой осложнений. Железодефицитная анемия во время беременности приводит к развитию фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода, усугубляет течение преэклампсии, увеличивает частоту преждевременных родов, кровотечений во время родового акта и в послеродовом периоде [4, с. 50].

Железодефицитная анемия матери характеризуется долговременными последствиями для потомства. У детей, внутриутробно подвергавшихся негативному воздействию железодефицитной анемии матери, на различных этапах онтогенеза были выявлены когнитивные расстройства, заболевания сердечно-сосудистой системы, метаболические нарушения [5, с. 46573].

Организм матери является единственным источником железа для плода [6, с. 204]. Плод, как известно, расходует железо не только для своих эритроцитов и собственного развития, а в последние два месяца беременности еще и для образования резервов в печени, селезенке и костном мозге [7, с. 58]. В ходе многочисленных исследований было показано снижение уровня железа ниже физиологической нормы в организме плодов и новорожденных от матерей с железодефицитной анемией [6, с. 205; 8, с. 148].

Железо является одним из фундаментальных элементов для развития и нормального функционирования иммунной системы плодов и новорожденных. Дефицит железа в организме приводит к развитию неадекватного иммунного ответа на действие повреждающих факторов [9, с. e5395]. У плодов и новорожденных с железодефицитной анемией отмечают снижение уровня иммуноглобулинов основных классов, абсолютного и относительного числа В- и Т-лимфоцитов [7, с. 60]. Интересно то, что гуморальный иммунитет менее подвержен дефициту железа, чем клеточный [9, с. e5395].

Анализ данных литературы [10, с. 8], систематизация результатов собственных исследований [11, с. 69] позволили выявить клетки иммунной системы в почках доношенных плодов и новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности, которые осуществляют местные защитные реакции – контроль микробиологической среды. В то же время в доступной литературе отсутствуют сведения о местных иммунных реакциях в почках плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась железодефицитной анемией, что является очень важным для современной медицины, учитывая частое осложнение беременности у женщин железодефицитной анемией.

Целью исследования явилось выявление особенностей местных иммунных реакций в почках доношенных плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась железодефицитной анемией различной степени тяжести.

2. Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужила ткань почек доношенных плодов и новорожденных от матерей с физиологической беременностью, а также от матерей, беременность которых осложнилась железодефицитной анемией различной степени тяжести, полученная в ходе проведенных вскрытий на базе Коммунального учреждения здравоохранения «Харьковский городской перинатальный центр». Весь материал был разделен на четыре группы: группа I – плоды (n=13) и новорожденные (n=15) от матерей с физиологической беременностью; группа II – плоды (n=16) и новорожденные (n=17) от матерей, беременность которых осложнилась железодефицитной анемией легкой степени тяжести; группа III – плоды (n=13) и новорожденные (n=15) от матерей, беременность которых осложнилась железодефицитной анемией средней степени тяжести; группа IV – плоды (n=12) и новорожденные (n=12) от матерей, беременность которых осложнилась железодефицитной анемией тяжелой степени тяжести.

Плоды групп I-IV погибли антенатально либо интранатально в результате острого нарушения маточно-плацентарного (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) и пуповинного кровообращения (обвитие пуповины вокруг тела либо шеи плода, истинные узлы пуповины, короткая пуповина) либо от родовой травмы. Новорожденные групп I-IV погибли от постнатальной асфиксии в результате ишемически-гипоксического повреждения центральной нервной системы.

Во время проведения вскрытий в каждом случае вырезали по одному фрагменту ткани из каждой почки. Полученный материал фиксировался в 10 % растворе формалина. Уплотнение тканей, фиксированных в формалине, достигалось проводкой через спирты увеличивающейся концентрации, целлоидин, хлороформ и заливкой в парафин. Из приготовленных блоков для последующего окрашивания готовились серийные срезы толщиной $4-5 \times 10^{-6}$ м. Полученные микропрепараты, окрашенные гематоксилином и эозином, изучали на микроскопе “Olympus BX-41”.

Фенотипирование иммунных клеток в почках плодов и новорожденных групп I-IV проводили, используя пероксидазную реакцию с моноклональными антителами к CD 4 (маркер Т-лимфоцитов хелперов) (клон 4B12), CD 8 (маркер Т-лимфоцитов супрессоров) (клон

SP16), CD 20 (маркер В-лимфоцитов) (клон L26) и CD 68 (маркер макрофагов) (клон KP1). МКА, система детекции UltraVision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto были производства Thermo Fisher Scientific (США). Изготовленные микропрепараты изучали на микроскопе “Olympus BX-41”.

Для идентификации общей популяции Т-лимфоцитов проводили иммуногистохимическое исследование непрямым методом Кунса по методике M. Brosman с использованием моноклональных антител к CD 3 (Novocastra Laboratories Ltd, Великобритания). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе “Axioskop 40”.

Абсолютное количество клеток, экспрессирующих вышеуказанные рецепторы, подсчитывали в каждом микропрепарате в 5 случайно выбранных полях зрения микроскопа, которые не перекрывались, при увеличении $\times 1000$. Проводили вычисление иммунорегуляторного индекса как отношение абсолютного количества CD 4 клеток к абсолютному количеству CD 8 клеток.

Полученные результаты в группах были обработаны с помощью статистического пакета лицензионной программы Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., лицензия № AXXR712D833214FAN5) и Microsoft Excel 2003. Различия в количественных показателях в группах оценивали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Данные представляли в виде: среднее значение \pm стандартная ошибка средней величины ($M \pm m$).

3. Результаты исследования и их обсуждение

В группах I-IV в почках плодов и новорожденных при исследовании микропрепаратов были выявлены иммунные клетки, которые располагались как одиночно, так и группами, образуя скопления, имеющие разную плотность распределения. Иммунные клетки были отмечены в капсуле почек, в клубочках почечных телец нефронов, в соединительнотканых прослойках между клубочками, канальцами и особенно вокруг сосудов. Преимущественная локализация иммунных клеток вокруг сосудов была выявлена и другими учеными, что дало им право говорить о наличии гематоиммунного и лимфоиммунного барьеров и отнести к уже известным органам иммунной системы периваскулярные лимфоидные узелки [10, с. 9].

Morphological state of local immune reactions in the kidneys of mature...

При иммуногистохимическом исследовании в ткани почек плодов и новорожденных всех групп среди выявленной выше инфильтрации иммунными клетками идентифицировались Т-лимфоциты, среди которых были отмечены Т-хелперы и Т-супрессоры, В-лимфоциты и макрофаги. Детальный анализ полученных результатов показал, что железодефицитная анемия матери сказывается на количественных характеристиках местных иммунных реакций в почках плодов и новорожденных, степень выраженности которых зависела от тяжести анемии (таблицы 1-2).

Таблица 1

Средние значения абсолютного количества иммунных клеток, иммунорегуляторного индекса в почках плодов групп I-IV

Показатель	Номер группы			
	I	II	III	IV
Абсолютное количество CD 3 клеток	10,52±0,27	10,78±0,16 $p_1 > 0,05$	9,37±0,21 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	8,55±0,13 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Абсолютное количество CD 4 клеток	5,06±0,15	5,10±0,13 $p_1 > 0,05$	4,65±0,12 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	3,98±0,08 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Абсолютное количество CD 8 клеток	2,68±0,09	2,75±0,08 $p_1 > 0,05$	2,38±0,06 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	2,08±0,04 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Абсолютное количество CD 20 клеток	3,15±0,15	3,68±0,14 $p_1 > 0,05$	2,80±0,13 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	2,07±0,09 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Абсолютное количество CD 68 клеток	5,20±0,19	6,61±0,16 $p_1 < 0,05$	7,86±0,26 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	9,70±0,21 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Имунорегуляторный индекс	1,99±0,08	1,95±0,07 $p_1 > 0,05$	2,03±0,07 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	1,96±0,05 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

p_1 – по отношению с показателем группы I, p_2 – по отношению с показателем группы II, p_3 – по отношению с показателем группы III.

При железодефицитной анемии матери легкой степени тяжести в почках плодов (таблица 1) и новорожденных (таблица 2) по сравнению с группой I было выявлено значимое ($p < 0,05$) увеличение абсолютного количества CD 68 клеток и отсутствие значимых ($p > 0,05$) изменений

абсолютного количества CD 3 и CD 20 позитивных клеток. Анализ субпопуляций Т-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса в группах I и II не выявил значимых ($p > 0,05$) отличий.

Таблица 2

Средние значения абсолютного количества иммунных клеток, иммунорегуляторного индекса в почках новорожденных групп I-IV

Показатель	Номер группы			
	I	II	III	IV
Абсолютное количество CD 3 клеток	13,88±0,26 $p_1 < 0,05$	14,01±0,24 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	12,49±0,19 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	11,03±0,25 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$
Абсолютное количество CD 4 клеток	7,56±0,16 $p_1 < 0,05$	7,69±0,16 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	6,85±0,14 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	5,63±0,11 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$
Абсолютное количество CD 8 клеток	3,41±0,10 $p_1 < 0,05$	3,51±0,10 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,95±0,07 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	2,42±0,06 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$
Абсолютное количество CD 20 клеток	4,99±0,16 $p_1 < 0,05$	5,12±0,12 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	3,87±0,14 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	3,02±0,13 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$
Абсолютное количество CD 68 клеток	6,77±0,20 $p_1 < 0,05$	8,25±0,21 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	10,31±0,35 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	12,23±0,32 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$
Имунорегуляторный индекс	2,30±0,08 $p_1 < 0,05$	2,28±0,08 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,37±0,08 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	2,40±0,06 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_4 > 0,05$

p_1 – по отношению с показателем плода, p_2 – по отношению с показателем группы I, p_3 – по отношению с показателем группы II, p_4 – по отношению с показателем группы III.

Полученные цифровые данные свидетельствуют о том, что железодефицитная анемия матери легкой степени тяжести в почках плодов и новорожденных активирует макрофагальную систему и не оказывает влияния на Т-клеточный и В-клеточный иммунитет.

Morphological state of local immune reactions in the kidneys of mature...

При железодефицитной анемии матери средней степени тяжести, и особенно при железодефицитной анемии тяжелой степени тяжести (таблицы 1-2) по сравнению с группой I было выявлено в большинстве случаев значимое ($p < 0,05$) уменьшение абсолютного количества CD 3 и CD 20 позитивных клеток (за исключение плодов группы III, где была отмечена тенденция ($p > 0,05$) к уменьшению абсолютного количества CD 20 позитивных клеток) и значимое ($p < 0,05$) увеличение абсолютного количества CD 68 клеток. Среди субпопуляций Т-лимфоцитов в группах II и III по сравнению с группой I у плодов и новорожденных было выявлено в большинстве случаев значимое ($p < 0,05$) уменьшение абсолютного количества CD 4 и CD 8 позитивных клеток (за исключение плодов группы III, где была отмечена тенденция ($p > 0,05$) к уменьшению абсолютного количества CD 4 клеток), при этом иммунорегуляторный индекс значимо ($p > 0,05$) не изменялся. Отмеченные количественные изменения основных клонов иммунных клеток в почках плодов и новорожденных свидетельствуют о том, что железодефицитная анемия средней степени тяжести, тяжелая железодефицитная анемия у матери приводят к угнетению Т-клеточного и В-клеточного иммунитета на фоне активизации макрофагальной системы.

Интересно то, что с увеличением степени тяжести железодефицитной анемии у матери выявленные выше количественные изменения основных клонов иммунных клеток в почках плодов и новорожденных нарастают, т.е. значимо ($p < 0,05$) уменьшается абсолютное количество CD 3, CD 4, CD 8, CD 20 клеток и увеличивается абсолютное количество CD 68 клеток, при этом иммунорегуляторный индекс значимо ($p > 0,05$) не изменяется.

Анализируя абсолютное количество основных клонов иммунных клеток, иммунорегуляторный индекс в почках плодов и новорожденных групп I-IV, во всех группах были выявлены значимо ($p < 0,05$) большие значения абсолютного количества CD 3, CD 4, CD 8, CD 20, CD 68 клеток, иммунорегуляторного индекса у новорожденных по сравнению с плодами, что, с нашей точки зрения, свидетельствует о возрастном росте функциональной активности системы иммунитета [11, с. 68].

В антенатальном и раннем неонатальном периодах происходит созревание клеток иммунной системы, формирование иммун-

ного ответа, иммунологической памяти. Иммунная система плода, с одной стороны, обладает автономностью функции распознавания и удаления чужеродных клеток, с другой стороны, ее развитие зависит от состояния материнского организма, наличия различных патогенов [2, с. 38]. Проведенное нами исследование показало, что одним из таких повреждающих факторов, приводящих к изменению качественного состава клеток иммунной системы в почках плодов и новорожденных, может выступать железодефицитная анемия матери, что в дальнейшем не может не отразиться на морфофункциональном состоянии почек у таких детей, так как известно, что патогенез многих заболеваний человека, в том числе и патологии почек, в значительной степени определяется нарушением функционирования иммунной системы [12, с. 85].

Угнетение Т-клеточного и В-клеточного иммунитета в почках плодов и новорожденных от матерей с железодефицитной анемией средней степени тяжести и тяжелой железодефицитной анемией свидетельствует о снижении эффективности иммунного ответа и в дальнейшем может привести, например, к развитию инфекционно-воспалительных заболеваний различного генеза.

Одним из механизмов, приводящих к угнетению Т-клеточного и В-клеточного иммунитета в почках плодов и новорожденных, может выступать негативное действие хронической внутриутробной гипоксии, развивающейся у большинства женщин, беременность которых осложняется железодефицитной анемией [13, с. S25]. Проведенные учеными исследования также показали угнетение клеточного и гуморального иммунитета у потомства, подвергнутых хронической внутриутробной гипоксии, что позволило им прийти к выводу о том, что гипоксия во время беременности является одним из главных механизмов нарушения эмбрионального формирования иммунной системы, а в послеродовом периоде это может стать одной из основных причин развития вторичных иммунодефицитов у детей [14, с. 61].

Большинство ученых развитие иммунодефицитного состояния у детей при действии гипоксического фактора связывают с акцидентальной инволюцией тимуса, характеризующейся снижением его функциональной активности [15, с. 40]. Так, например, отмечено, что хроническая внутриутробная гипоксия приводит к прекращению

Morphological state of local immune reactions in the kidneys of mature...

выработки ферментов, ответственных за образование гормона вилочковой железы – тимозина, что вызывает гипофункцию всех звеньев иммунитета [14, с. 62]. Некоторые ученые связывают угнетение клеточного и гуморального иммунитета с дефицитом железа в организме плода и новорожденного, что очень часто отмечается при наличии железодефицитной анемии у матери, так как железо, как известно, необходимо для пролиферации иммунных клеток, особенно лимфоцитов [9, с. e5395].

Выявленное нарастание количества макрофагов в почках плодов и новорожденных с утяжелением железодефицитной анемии матери может свидетельствовать, возможно, о повышенных потребностях в данных клетках для фагоцитоза поврежденных клеточных структур. В то же время с макрофагами связывают не только функции уничтожения дефектных, поврежденных клеток, но и их участие в развитии патологического процесса [16, с. 47; 17, с. 451; 18, с. 446].

4. Выводы и перспектива дальнейших исследований

1. Морфологическое состояние местных иммунных реакций в почках доношенных плодов и новорожденных определяется степенью тяжести железодефицитной анемией матери.

2. Железодефицитная анемия матери легкой степени тяжести в почках доношенных плодов и новорожденных не оказывает влияния на Т-клеточный и В-клеточный иммунитет и активизирует макрофагальную систему. Материнская железодефицитная анемия средней степени тяжести и особенно тяжелая железодефицитная анемия в почках плодов и новорожденных приводят к угнетению Т-клеточного и В-клеточного иммунитета на фоне активизации макрофагальной системы.

3. Почки новорожденных от матерей с железодефицитной анемией различной степени тяжести по сравнению с почками плодов характеризуются большим содержанием CD 3, CD 4, CD 8, CD 20, CD 68 клеток и значением иммунорегуляторного индекса.

Перспективой дальнейших научных исследований является выявление особенностей местных иммунных реакций в мочеточниках и мочевом пузыре доношенных плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась железодефицитной анемией различной степени тяжести.

Список литературы:

1. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Ляпунов В.А., Устьянцева Л.С. (2015). Особенности иммунной системы детей, родившихся у женщин с гестационным сахарным диабетом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2: 42–48.
2. Мороз В.В., Перепелица С.А., Голубев А.М, Голубев М.А. (2011). Цитокины – маркеры иммунореактивности у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматология*, 7 (5): 36–41.
3. Вдовиченко Ю.П., Голчук О.М. (2016). Анемія вагітних – фактор ризику розвитку акушерської та перинатальної патології (огляд літератури). *Здоровье женщины*, 3 (109): 62–65.
4. Галактионова М.Ю., Майсеенко Д.А., Капитонов В.Ф., Шурова О.А., Павлов А.В. (2016). Влияние анемии беременных на раннюю адаптацию новорожденных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 61 (6): 49–53.
5. Woodman A.G., Care A.S., Mansour Y., Cherak S.J., Panahi S., Gragasin F.S., Bourque S.L. (2017). Modest and severe maternal iron deficiency in pregnancy are associated with fetal anaemia and organ-specific hypoxia in rats. *Scientific Reports*, 7:46573.
6. Shyamala K.V., Ravichandra V., Subbalakshmi N.K., Pai R.S., Raghuvveera K. (2012). Iron status indicators of neonates of mild to moderate anaemic mothers. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 5 (2): 203–206.
7. Овчинникова О.В., Лазуренко В.В., Мерцалова О.В., Антонян М.И. (2010). Железодефицитная анемия у беременных: новые подходы к лечению. *Международный медицинский журнал*, 3: 56–62.
8. Abu-Ouf N.M., Jan M.M. (2015). The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health. *Saudi Medical Journal*, 36 (2): 146–149.
9. Hassan T.H., Badr M.A., Karam N.A., Zkaria M., Saadany H.F.E., Rahman D.M.A., Shahbah D.A., Morshedy S.M.A., Fathy M., Esh A.M.H., Selim A.M. (2016). Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. *Medicine*, 95 (47): e5395.
10. Сырцов В.К., Волошин Н.А., Алиева Е.Г. (2011). Периферические органы иммунной системы. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 24 (1): 8–11.
11. Мирошниченко М.С. (2017). Местные иммунные реакции в почках, мочеточниках, мочевом пузыре плодов и новорожденных от матерей с физиологической беременностью. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*, 4: 66–70.
12. Сокурченко С.И., Федосеев А.Н., Борисова Т.В. (2014). Иммунологические нарушения у пациентов с хронической болезнью почек. *Перспективы иммунозаместительной терапии. Клиническая практика*, 3: 83–88.
13. Scholl T.O. (2011). Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation and the neonate's iron endowment. *Nutrition reviews*, 69 (1): S23–S29.
14. Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Захарова С.Ю., Шамова К.П., Бычкова С.В. (2017). Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с тяжелым гипоксически-ишемическим

Morphological state of local immune reactions in the kidneys of mature...

поражением центральной нервной системы. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 62 (3): 59–65.

15. Плитень О.Н. (2015). Влияние хронической антенатальной гипоксии и имеющихся у матери хронических инфекционных заболеваний различных органов и систем на гистологические особенности тимуса плодов и новорожденных. Экспериментальна і клінічна медицина, 2 (67): 38–43.

16. Иванова Е.А. (2011). Индивидуальные особенности реакции лимфоидных образований тощей кишки у крыс при стрессорном воздействии. Морфология, 139 (2): 45–48.

17. Huen S.C., Cantley L.G. (2017). Macrophages in renal injury and repair. Annual review of physiology, 79: 449–469.

18. Оноприенко Л.В. (2011). Молекулярные механизмы регуляции активности макрофагов. Биоорганическая химия, 37 (4): 437–451.

References:

1. Chistyakova, G.N., Remizova, I.I., Gazieva, I.A., Lyapunov, V.A. & Ustyantseva, L.S. (2015). Features of the immune system of children born to women with gestational diabetes mellitus. Russian herald of perinatology and pediatrics, 2: 42–48.

2. Moroz, V.V., Perepelitsa, S.A., Golubev, A.M. & Golubev, M.A. (2011). Cytokines are markers of immune responsiveness in premature neonates. General Reanimatology, 7: 5, 36–41.

3. Vdovychenko, Y.P. & Gopchuk, E.N. (2016). Anemia of pregnant women – a risk factor for obstetric and perinatal pathology development. Women's health, 3 (109): 62–65.

4. Galaktionova, M.Yu., Maiseenko, D.A., Kapitonov, V.F., Shurova, O.A. & Pavlov, A.V. (2016). Impact of anemia in pregnant women on early neonatal adaptation. Russian herald of perinatology and pediatrics, 61 (6): 49–53.

5. Woodman, A.G., Care, A.S., Mansour, Y., Cherak, S.J., Panahi, S., Gragasin, F.S. & Bourque, S.L. (2017). Modest and severe maternal iron deficiency in pregnancy are associated with fetal anaemia and organ-specific hypoxia in rats. Scientific reports, 7: 46573. doi: 10.1038/srep46573.

6. Shyamala, K.V., Ravichandra, V., Subbalakshmi, N.K., Sheila, P.R. & Raghuvvera, K. (2012). Iron status indicators of neonates of mild to moderate anaemic mothers. Research journal of pharmacy and technology, 5 (2): 203–206.

7. Ovchinnikova, O.V., Lazurenko, V.V., Mertsalova, O.V. & Antonian, M.I. (2010). Iron deficiency anemia in pregnant: new approaches to treatment. International Medical Journal, 3: 56–62.

8. Abu-Ouf, N. M. & Jan, M. M. (2015). The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health. Saudi Medical Journal, 36 (2): 146–149.

9. Hassan, T. H., Badr, M. A., Karam, N. A., Zkaria, M., Saadany, H. F. E., Rahman, D. M. A., Shahbah, D. A., Morshedy, S. M. A., Fathy, M., Esh, A. M.H. & Selim, A. M. (2016). Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. Medicine, 95 (47): e5395. doi: 10.1097/MD.0000000000005395.

10. Syrtsov, V.K., Voloshin, N.A. & Alieva, E.G. (2011). Peripheral organs of the immune system. Current issues of pharmaceutical and medical science and practice, 24 (1): 8–11.
11. Myroshnychenko, M. S. (2017). Local immune responses in the kidneys, ureters and bladder of fetuses and newborns from mothers with physiological pregnancy. Problems of Continuous Medical Education and Science, 4: 66–70.
12. Sokurenko, S.I., Fedoseev, A.N. & Borisova, T.V. (2014). Immunological disorders in patients with chronic renal insufficiency and possibility of immune therapy. Clinical practice, 3: 83–88.
13. Scholl, T. O. (2011). Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation and the neonate's iron endowment. Nutrition reviews, 69 (1): S23–S29.
14. Ustjanceva, L. S., Chistjakova, G. N., Remizova, I. I., Zaharova, S. Ju., Shamova, K. P. & Bychkova, S. V. (2017). Features of innate and adaptive immunity in preterm infants with hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system. Russian herald of perinatology and pediatrics, 62 (3): 59–65.
15. Pliten, O.N. (2015). Influence of chronic antenatal hypoxia and maternal chronic infectious diseases of various organs and systems on histological features of fetus and newborn thymus. Experimental and Clinical Medicine, 2 (67): 38–43.
16. Ivanova, E.A. (2011). Individual peculiarities in the reaction of jejunum lymphoid structures in rats exposed to stress. Morphology, 139 (2): 45–48.
17. Huen, S. C. & Cantley, L. G. (2017). Macrophages in renal injury and repair. Annual review of physiology, 79: 449–469.
18. Onoprienko, L.V. (2011). Molecular mechanisms regulating the activity of macrophages. Bioorganic chemistry, 37 (4): 437–451.