

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ФЕТАЛЬНЫЙ ГЕМОГЛОБИН КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МАРКЕР ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Кривенцев Ю.А.<sup>1</sup>, Медина М.Ю.<sup>2</sup>, Кривенцев М.Ю.<sup>1</sup>, Ким В.С.<sup>2</sup>, Селезнева Т.Е.<sup>2</sup>,  
Абрамова А.А.<sup>2</sup>, Таболина А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВРО «Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России», Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru;

<sup>2</sup> Астраханская клиническая больница ФГБУЗ «ЮОМЦ ФМБА» России, Астрахань, e-mail: akb@uomc-mail.ru

Данная работа представляет исследование литературных данных по фетальному гемоглобину человека. Цель: обзор отечественных и зарубежных публикаций для анализа клинической значимости фетального гемоглобина как маркера патологических процессов. В ходе исследования проанализированы 89 литературных источников из баз PubMed, WoS, Scopus, eLibrary по заявленной теме за период с 1962 по 2024 год. 37 источников указаны в списке литературы. В результате анализа указанных данных авторами представлена систематизированная картина, объективно иллюстрирующая краткую морфоэволюционную характеристику фетального гемоглобина, методические подходы его количественного анализа и подробный обзор клинико-диагностической значимости этого протеина. Показано преимущество иммунохимических методов индикации фетального гемоглобина. Отмечено значительное повышение научного интереса к данному протеину с начала XXI века, которое привело к продуктивным результатам: доказана высокая ценность фетального гемоглобина как диагностического маркера при онкологических миелопролиферативных заболеваниях, состояниях, сопровождающихся хронической гипоксией, в том числе – туберкулезе легких и внутриутробной гипоксии, хронической болезни почек, паренхиматозных поражениях печени, анемиях, опиоидной наркомании, алкоголизме, некоторых наследственных заболеваниях и др. Заключение: фетальный гемоглобин является перспективным диагностическим маркером; широкое внедрение в клиническую практику иммунохимических тестов на этот белок позволит повысить уровень диагностики, прогноза и контроля качества лечения соответствующих форм патологии.

Ключевые слова: фетальный гемоглобин, диагностика, иммунохимия, клиническое значение, маркер, обзор.

## A MODERN VIEW OF FETAL HEMOGLOBIN AS A PROMISING MULTIFACTORIAL MARKER OF PATHOLOGICAL PROCESSES

Kriventsev Y.A.<sup>1</sup>, Medina M.Y.<sup>2</sup>, Kriventsev M.Y.<sup>1</sup>, Kim V.S.<sup>2</sup>, Selesneva T.E.<sup>2</sup>,  
Abramova A.A.<sup>2</sup>, Tabolina A.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Astrachan State Medical University, Astrachan, e-mail: agma@astranet.ru;

<sup>2</sup> Astrakhan Clinical Hospital, Astrachan, e-mail: akb@uomc-mail.ru

This paper presents a study of the literature data on human fetal hemoglobin. Objective: to review domestic and foreign publications to analyze the clinical significance of fetal hemoglobin as a marker of pathological processes. The study analyzed 89 literary sources from the PubMed, WoS, Scopus, eLibrary databases on the stated topic for the period from 1962 to 2024. 37 sources are listed in the reference list. As a result of the analysis of these data, the authors presented a systematized picture that objectively illustrates a brief morpho-evolutionary characteristic of fetal hemoglobin, methodological approaches to its quantitative analysis and a detailed review of the clinical and diagnostic significance of this protein. The advantage of immunochemical methods for indicating fetal hemoglobin is shown. A significant increase in scientific interest in this protein has been noted since the beginning of the 21st century, which has led to productive results: the high value of fetal hemoglobin has been proven as a diagnostic marker for oncological myeloproliferative diseases, conditions accompanied by chronic hypoxia, including pulmonary tuberculosis and intrauterine hypoxia, chronic kidney disease, parenchymatous liver damage, anemia, opium addiction, alcoholism, some hereditary diseases, etc. It has been concluded that fetal hemoglobin is a promising diagnostic marker; widespread introduction of immunochemical tests for this protein into clinical practice will improve the level of diagnosis, prognosis and quality control of treatment of the corresponding forms of pathology.

Keywords: fetal hemoglobin, diagnostics, immunochemistry, clinical significance, marker, review.

**Введение.** В эволюции клинической лабораторной диагностики, как перспективной прикладной дисциплины современности, прослеживается тенденция к повышению качества диагностики, реализуемая в основном по трем направлениям: а) модернизация методических подходов к индикации клинически значимых маркеров; б) поиск новых информативных диагностических факторов; в) расширение подходов к регистрации уже известных показателей в плане повышения селективности определения каждой из их изоформ (если таковые имеются). В частности, при анализе гемоглобина (Hb) крови уже с начала века вектор научного интереса смещается от определения его общего количества к избирательному определению отдельных типов и форм этого белка, что, как показывает практика, выводит клинико-лабораторный анализ в данной области на новый уровень информативности [1-3].

Наиболее перспективным протеином среди массы изоформ гемоглобинового спектра, по мнению авторов, является фетальный (плодовый) гемоглобин (HbF) человека.

**Цель исследования:** обзор отечественных и зарубежных литературных источников для анализа клинической значимости фетального гемоглобина как маркера патологических процессов.

**Материалы и методы исследования.** В ходе исследования проанализированы 89 литературных источников по общей характеристике, методическим подходам лабораторного анализа и клинической роли фетального гемоглобина из баз PubMed, WoS, Scopus, eLibrary за период с 1962 по 2024 год, 36 из них указаны в списке литературы. Работа проводилась в соответствии с принципами современных обзоров и протоколом Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses [4].

**Результаты исследований и их обсуждение.** Фетальный гемоглобин является тетрамером, построенным из двух альфа- и двух гамма-протомеров, каждая из которых содержит простетическую группу гемма с  $Fe^{2+}$  в центре. Число аминокислотных остатков в гамма- и в альфа-протомере одинаково и равно 146. В зависимости от особенностей аминокислотного состава пептидных цепей выделяют две разновидности гамма-цепи:  $\gamma^A$  и  $\gamma^G$ . Ген альфа-цепи HbF расположен в коротком плече 16-й хромосомы, а ген гамма-цепи - в коротком плече 11-й хромосомы человека. Изоэлектрическая точка белка – 7,05. Данный изотип гемоглобинового спектра устойчив к щелочам, что является важным отличительным свойством и используется в методиках КДЛ для его регистрации [1; 5]. HbF является стадиоспецифическим протеином: его синтез регистрируется уже на 5-6-й неделе гестации, после чего концентрация этого белка быстро возрастает и к 10-12-й неделе, в результате вытеснения онтогенетически более раннего эмбрионального гемоглобина (HbP), HbF становится основным гемоглобином крови плода; его содержание достигает максимума к моменту рождения (60-86% от общего Hb крови). К первому году жизни уровень этого белка

снижается до 1-2,5% и остается неизменным в течение всего постнатального периода жизни [5-7].

Особого внимания заслуживает проблема методического подхода к количественному определению фетального гемоглобина. В современных КДЛ широко распространен способ сочетания щелочной денатурации с унифицированным гемоглобинцианидным методом оптического анализа, по сути, являющийся модернизацией метода Бетке, разработанного еще в середине прошлого века. Для определения концентрации HbF в КДЛ также применяют более дорогостоящий электрофорез в щелочном геле [2; 3]. Следует заметить, что оба названных методических подхода отличаются надежностью, доступностью, производительностью, однако имеют существенный недостаток – неполную селективность: с их помощью выявляют не только HbF, но всю группу щелочерезистентных типов гемоглобина (к которым относится уже упомянутый HbP и десятки других минорных изоформ Hb). И хотя более 95% массы регистрируемой этой фракции приходится на HbF, однако наличие балластных компонентов существенно снижает точность названных методик и ставит под сомнение их специфичность [2; 8].

В последние годы неуклонно растет интерес к разработке и моделированию новых способов иммунохимического выявления HbF. Наибольшего интереса заслуживают хорошо проявившие себя на практике запатентованные способы ракетного иммуноэлектрофореза с додецилсульфатом натрия, иммуноферментного анализа, модернизированный метод радиальной иммунодиффузии и др. Данная тенденция объяснима: поскольку иммунохимические методы определения уровня белка базируются на строго избирательном взаимодействии «антиген - антитело», следовательно, их несомненными преимуществами являются высокая чувствительность, точность, а главное - абсолютная специфичность при определении искомого протеина – принципиально важная характеристика, позволяющая проводить тонкую количественную регистрацию HbF и только его, что чрезвычайно важно для реализации как экспериментальных, так и прикладных исследований [8-10].

По мнению авторов, именно разработка и внедрение в научную практику оригинальных способов иммунохимического анализа фетального гемоглобина, в последние 15 лет, стали одной из причин появления в литературе многочисленных новых данных (см. ниже), подтверждающих прикладную ценность этого белка как маркера разнообразных патологических процессов.

Оценки диагностической значимости разработанных в последние годы иммунохимических тестов на описываемый белок, по сведениям разных источников, различаются по ряду параметров, но в целом демонстрируют отсутствие ложноположительных результатов, высокие значения чувствительности, прогностичности

положительного и отрицательного результата, диагностической эффективности, а также абсолютные показатели специфичности [9-11].

### *Клинико-диагностическое значение*

Согласно современным литературным данным, прикладная ценность фетального гемоглобина в сфере клинической лабораторной диагностики оказалась выше, чем считалось ранее, она затрагивает широкий ряд клинических направлений.

#### *Гематология*

Следует отметить, что на протяжении XX века роль HbF как диагностического маркера рассматривалась довольно узко. Большинство литературных источников, изданных в те времена, указывают на повышение уровня фетального гемоглобина при различных формах талассемий, серповидно-клеточной анемии и наследственном персистировании этого протеина [12; 13]. Наиболее высокие значения HbF отмечаются при бета-талассемии. Данное направление активно изучается до сих пор, причем современные методы генетического анализа позволили описать молекулярные механизмы индукции генов фетального гемоглобина при этой патологии. Показано, что усиленная продукция HbF является компенсаторной реакцией, облегчающей состояние организма. В результате анализа полученных данных доказана эффективность медикаментозной стимуляции продукции этого белка при лечении пациентов с манифестными формами бета-талассемии [14-16].

В современной литературе также имеются данные о значительном снижении уровня HbF у больных тромбоцитопенической пурпурой, сфероцитарной гемолитической анемией и лимфогранулематозом [16; 17].

#### *Онкогематология\**

Здесь и далее: астериск (\*) означает, что приведенные ниже данные получены с помощью иммунохимических методов определения HbF).

Значительный интерес представляют впервые показанные в 2008 г. и подтвержденные впоследствии данные о существенном изменении уровня HbF при гемобластозах. Показано, что концентрация этого протеина достоверно возрастает при онкологических поражениях тканей миелоидного ростка: при эритремии, сублейкемическом миелозе, остром и хроническим миелолейкозах. Примечательно, что при этой же группе патологий в крови регистрируется также и HbP. Авторы объясняют описанные результаты тем фактом, что оба названных типа гемоглобина (HbF, HbP) являются стадиоспецифическими белками, доминирующими в антенатальном периоде онтогенеза. Очевидно, при снижении степени дифференцировки клеток миелоидного ростка, характерном для миелопролиферативных заболеваний, неизбежно происходит активация генов HbF и индукция ранее репрессированных генов HbP [11; 18].

Приведенные выше данные позволяют рассматривать фетальный гемоглобин (как и HbF) в качестве канцероэмбрионального антигена. Внедрение иммунохимического теста на данный белок в практику гематологических КДЛ, а также в качестве скрининг-теста в группах риска миелопролиферативных заболеваний позволит повысить качество диагностики (в том числе и раннее выявление) по названной патологии.

#### *Гипоксии\**

С 1990-х годов и по настоящее время ведется изучение роли плодового гемоглобина при нормальных и патологических состояниях, сопровождающихся хроническим нарушением оксигенации организма. Многочисленные данные показывают выраженное повышение концентрации HbF крови при хронических гипоксиях различного генеза, в частности: при заболеваниях, сопровождающиеся хронической легочной недостаточностью (ХОБЛ, пневмосклероз и др.), хронической сердечной недостаточностью (декомпенсированные пороки сердца, кардиопатии и др.) [19; 20]. Компенсаторное физиологическое повышение уровня HbF регистрируется у людей, проживающих в условиях высокогорья [21]. Косвенным свидетельством антигипоксической роли HbF является факт достоверного снижения его концентрации после успешных реконструктивных операций на сонных артериях [22].

Показано, что значения HbF достоверно повышены при туберкулезе легких. При этом отмечается высокая прямая корреляция между концентрацией исследуемого белка и объемом поражения паренхимы легкого, что доказывает прикладное значение тестов на HbF в оценке тяжести заболевания. Также описана высокая обратная корреляция между динамикой показателей данного белка и сроками успешной терапии, что, в свою очередь, говорит о высокой значимости HbF для оценки качества лечения туберкулеза легких [23].

#### *Гипоксии в сочетании с репродуктивной патологией\**

Значительный рост средних значений этого протеина регистрируется при тяжелой внутриутробной гипоксии (ТВГ), причем максимальные концентрации HbF отмечаются в пуповинной крови новорожденных, перенесших ТВГ в сочетании с задержкой внутриутробного развития. Отмечается гендерная диспропорция исследуемого показателя: уровень HbF у девочек достоверно превышает таковой у мальчиков во всех названных выборках, что можно объяснить более высокими компенсаторными возможностями женского организма [24; 25].

Показано, что сочетание длительной внутриутробной гипоксии плода с железодефицитной анемией (ЖДА) у его матери усугубляет вышеописанные явления. Концентрация HbF в пуповинной крови новорожденных с подобной сочетанной патологией значительно превышает таковую в группе новорожденных с ТВГ, не отягощенной ЖДА матери [26; 27].

Повышение уровня плодового гемоглобина в крови наблюдается у недоношенных, родившихся у женщин с нефропатией, преэклампсией, угрозой фетоматеринского кровотечения. Описано увеличение продукции этого белка при угрозе прерывания беременности, преждевременной отслойке плаценты [9; 27; 28]. Также отмечено усиление продукции данного белка у пациентов с анемиями, гипертонической болезнью, интоксикациями [28-30].

По мнению ряда авторов, повышение уровня фетального гемоглобина при патологических состояниях, сопровождающихся хронической гипоксией, можно объяснить известным фактом: данный белок имеет бóльшее сродство к кислороду, нежели гемоглобин взрослого (HbA<sub>1</sub>), что обеспечивает эффективный отбор O<sub>2</sub> из крови матери в кровь плода в плаценте. Данный феномен обеспечивает адекватную оксигенацию тканей плода в условиях физиологической гипоксии. Можно предположить, что в условиях патологической хронической гипоксемии также активируется подобная схема компенсации, стимулирующая усиление продукции HbF [18; 30; 31].

#### *Поражения паренхиматозных органов\**

Заслуживают внимания впервые полученные в 1924 г. убедительные данные, свидетельствующие о значительном снижении процента HbF по отношению к общему Hb у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). При этом показана высокая обратная корреляция между относительной концентрацией данного белка и степенью заболевания (минимальные величины регистрируются при самой тяжелой 5-й степени болезни), что доказывает прикладную ценность иммунохимического теста на фетальный гемоглобин как в оценке степени тяжести ХБП (что особо важно для 5-й степени, требующей назначения гемодиализа) [32].

По мнению авторов, приведенные выше результаты можно объяснить тем, что выраженное поражение паренхимы почек неизбежно приводит к гибели расположенных там фибробластоподобных интерстициальных клеток 1-го типа, вырабатывающих эритропоэтин. Этот гормон, как известно, стимулирует эритропоэз, причем в большей степени – пролиферацию «молодых» ростковых клеток, содержащих HbF. Логично предположить, что дефицит эритропоэтина приводит к снижению концентрации общего Hb (общеизвестный факт), но в большей степени – к падению уровня плодового гемоглобина [32].

Статистически значимое увеличение средних показателей HbF регистрируется при хронических гепатитах различной этиологии и циррозах печени [33]. В литературе существует версия, объясняющая этот феномен наличием ишемии паренхимы печени [34; 35]. На основе полученных результатов авторами разработан, запатентован и внедрен в клиническую

практику оригинальный способ диагностики вышеназванной патологии, основанный на иммунохимическом количественном анализе этого протеина [33].

#### *Аддиктивные расстройства\**

В результате иммунохимического исследования обширных выборок пациентов, страдающих тяжелыми формами зависимости различной природы, выявлено статистически значимое повышение концентраций HbF в группах больных опийной наркоманией и алкоголизмом [36]. По мнению авторов, полученные результаты можно объяснить возможной активацией  $\gamma$ -гена плодового гемоглобина клеток гемопоэтических тканей, вызванной хронической интоксикацией [7]. С другой стороны, подобное токсическое воздействие неизбежно вызывает латентное нарушение процессов тканевого дыхания, что также может стимулировать продукцию HbF.

#### **Заключение**

Литературный анализ глубиной более 60 лет позволяет заключить, что, благодаря появлению новых оригинальных селективных иммунохимических методик количественного анализа фетального гемоглобина, с нулевых годов нашего века начался период активного и продуктивного изучения роли этого белка как фактора прикладной оценочной медицины.

Полученные в эти годы статистически значимые данные позволяют по-новому взглянуть на фетальный гемоглобин как на важный и надежный многопрофильный маркер целого ряда разнообразных нозологических состояний, таких как ряд наследственных заболеваний, некоторые гематологические патологии, в особенности – миелопролиферативные процессы, обширная группа состояний, сопровождающихся хронической гипоксией, в частности – туберкулез легких и внутриутробная гипоксия, ряд нозологических форм, сопровождающихся поражением паренхимы почек и/или печени, опийные наркомании и алкоголизм и др.

По мнению авторов, фетальный гемоглобин, как перспективный диагностический маркер, до сих пор недооценен сообществом практикующих врачей. Широкое внедрение иммунохимических тестов на этот белок в клиническую практику, безусловно, позволит повысить качество диагностики, прогноза и контроля качества лечения соответствующих форм патологии.

#### **Список литературы**

1. Беляева Е.А. Гематология: общие вопросы // Клиническая медицина и фармакология. 2022. Т. 8. № 4. С. 2-12. EDN: POIYFD.

2. Кривенцев Ю.А., Кривенцева Л.А. Гемоглобины человека как диагностические маркеры // Научное обозрение. Медицинские науки. 2018. № 1. С. 16-20. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1050> (дата обращения: 03.04.2025).
3. Абрашева М.В., Андреева А.И., Виноградова О.Е., Викторovich Н.Н. Эритроцитарный гемоглобин: виды, значения, альтернативные и дополнительные функции // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2021. № 7. С. 7-11. DOI: <https://doi.org/10.17513/mjpf.13240>.
4. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // PLoS Med. 2009. Vol. 6(7). P. e1000097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>.
5. Сергунова В.А., Манченко Е.А., Гудкова О.Е. Гемоглобин: модификации, кристаллизация, полимеризация (обзор) // Общая реаниматология. 2016. Т. 12. № 6. С. 49-63. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-49-63.
6. Кривенцев Ю.А. Гемоглобины человека: иммунобиохимическая характеристика и медико-биологическое значение: автореф. дис. ... докт. мед. наук: дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2009. 42 с. URL: <https://www.dissercat.com/content/gemoglobiny-cheloveka-immunobiokhimicheskaya-kharakteristika-i-mediko-biologicheskoe-znachen> (дата обращения: 20.04.2025).
7. Бриллиант С.А., Юшков Б.Г. Гетерогенность белковых фракций гемоглобина костного мозга и системы крови при экстремальных воздействиях на организм // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, № 5. С. 20. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geterogennost-belkovyh-fraktsiy-gemoglobina-kostnogo-mozga-i-sistemy-krovi-pri-ekstremalnyh-vozdeystviyah-na-organizm/viewer>. (дата обращения: 20.04.2025). EDN: ZBFBYX.
8. Кривенцев Ю.А., Бисалиева Р.А., Гудинская Н.И., Кривенцева М.Ю., Кривенцева Л.А. Перспективы внедрения диагностического теста на плодовой гемоглобин в клиническую практику // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24898> (дата обращения: 20.04.2025).
9. Li X., Yin M., Wang H., Duan Sh., Wang H., Li Y., Liu T. Prenatal diagnosis of fetomaternal hemorrhage by a novel hydrogel fluoroimmunoassay that accurately quantifies fetal haemoglobin // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2023. Vol. 11. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1194704.
10. Кривенцев Ю.А., Никулина Д.М., Бисалиева Р.А. Способ количественного определения фетального гемоглобина человека // Патент РФ № 2310204. Патентообладатель ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2006. МПК G01N 33/72, G01N 33/561; заявлено 13.03.2006, опубл. 10.11.2007 Бюл № 31.

11. Кривенцев Ю.А., Бисалиева Р.А., Ишмемедова Л.М., Носков А.И., Рамазанов М.В. Новый способ клинической оценки гемоглобинового спектра // Сибирский медицинский журнал. Иркутск. 2011. Т. 102. № 3. С. 52-54. URL: <http://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/51/2011-3> (дата обращения: 20.04.2025).
12. Ojewunmi O.O., Adeyemo T.A., Oyetunji A.I., Inyang B., Akinrindoye A., Mkumbe B.S., Gardner K., Rooks H., Brewin J., Patel H., Lee S.H., Chung R., Rashkin S., Kang G., Chianumba R., Sangeda R., Mwita L., Isa H., Agumadu U.N., Ekong R. et al. The genetic dissection of fetal haemoglobin persistence in sickle cell disease in Nigeria // Human Molecular Genetics. 2024. Vol. 33. Is. 10. P. 919-929. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddae014>.
13. Abdelwahab H.W., Elsherbiny Kh.M., Rezkalla M.M., Awad T., Adel A., Hweidy A. Low oxygen saturation and discordant arterial blood gas measures have diagnosed a case of hemoglobinopathy // Pulmonologiya. 2024. Vol. 34. Is. 6. P. 930-932. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-4386>.
14. Sun Y., Habara A., Le C.Q., Murphy G.J., Chui D.H.K., Steinberg M.H., Cui S., Nguyen N., Chen R. Pharmacologic induction of pgc-1 $\alpha$  stimulates fetal haemoglobin gene expression // British Journal of Haematology. 2022. Vol. 197. Is. 1. P. 97-109. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.18042>.
15. Красильникова М.В., Карамян Н.А. Стимуляция синтеза фетального гемоглобина как альтернативный метод лечения манифестных форм  $\beta$ -талассемии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017. Т. 16. № 4. С. 90-97. DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-4-90-97>.
16. Топунов А.Ф., Космачевская О.В., Шумаев К.Б. Неизвестный гемоглобин // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: материалы Международной конференции (Гурзуф, 01–12 июня 2015 г.). М: Издательство: Общество с ограниченной ответственностью "Институт новых информационных технологий", 2015. С. 58-71. EDN: TXWTQZ.
17. Данилова Л.А., Литвиненко Л.А. Изменения состава гемоглобина и его производных при различных заболеваниях у детей // Children's Medicine of the North-West. 2021. Т. 9. № 1. С. 123-124. URL: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/childmed/article/view/2733/2718> (дата обращения: 20.04.2025).
18. Кривенцев Ю.А., Бисалиева Р.А., Осыко С.В., Кривенцева М.Ю., Носков А.И. Гемоглобиновый профиль при гемобластозах // Казанская наука. 2010. №9 (1). С. 49-52. EDN: NTWGLN.
19. Шамратова В.Г., Исаева Е.Е., Усманова С.Р. Фетальный гемоглобин – маркер кислородного дефицита клеток при гиподинамии // Вестник Башкирского университета. 2015. Т. 20. № 1. С. 101-105. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24143170>. EDN: UIILMP.

20. Данилова Л.А. Фетальный гемоглобин - репортер метаболизма // Детская медицина Северо-Запада. 2020. Т. 8. № 1. С. 141. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46338476>. EDN: WDZJUA.
21. Шининова С.В., Саташева З.М., Сайдулаев В.А., Коханов А.В., Кчибеков Э.А., Гудинская Н.И., Жмыхов Д.В., Мусалаев Х.А. Сравнение уровней лактоферрина и фетального гемоглобина в крови пожилых жителей юга Астраханской области и горных районов Дагестана // Современные проблемы науки и образования. 2023. № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32739> (дата обращения: 20.04.2025). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.32739>.
22. Коханов А.В., Бисалиева Р.А., Эбзеева Л.Х. Фетальный гемоглобин и нейроглобин в крови пациентов после реконструктивных операций на сонных артериях // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2024. Т. 14. № 2. С. 39-46. URL: <https://ma.cfuv.ru/wp-content/uploads/2024/10/КЖЭКМ-№2-2024-Для-сайта-с-вых.данными.pdf>. DOI: 10.29039/2224-6444-2024-14-2-39-46.
23. Кривенцев Ю.А., Гудинская Н.И., Кривенцева М.Ю., Носков А.И. Новый иммунохимический тест на фетальный гемоглобин в диагностике туберкулеза легких // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 3. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=27657> (дата обращения: 20.04.2025).
24. Бахмутова Л.А., Никулина Д.М., Кривенцев Ю.А. Клиническое значение изучения антенатальных типов гемоглобина для прогноза ранней адаптации у недоношенных новорожденных детей // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8, № 2. С. 120-122. URL: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1104>. (дата обращения: 20.04.2025).
25. Кривенцев М.Ю., Кривенцев Ю.А., Бахмутова Л.А. Антенатальные гемоглобины, как маркеры внутриутробной гипоксии новорожденных детей // Современные проблемы науки и образования. 2024. № 3. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=33457> (дата обращения: 30.04.2025). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.33457>.
26. Раянова Р.Н., Латыпова Л.Ф., Раянов Н.В., Крюкова А.Г. Диагностическое значение показателя фетального гемоглобина при железодефицитной анемии у новорожденных, рожденных у матерей с железодефицитной анемией // Медицинский вестник Башкортостана. 2020. Т. 15. № 3 (87). С. 105-111. URL: [https://www.mvb-bsmu.ru/files/journals/3\\_2020.pdf](https://www.mvb-bsmu.ru/files/journals/3_2020.pdf). (дата обращения: 20.04.2025).
27. Гераськин И.В., Трофимов В.А., Военнов О.В., Гераськина Н.В., Гераськин В.А. Особенности динамики фракций гемоглобинов крови у пациентов периодов новорожденности<sup>TM</sup> и грудного возраста // Саратовский научно-медицинский журнал. 2022. Т. 18. № 3. С. 394-398. URL: <https://ssmj.ru/2022/3/394>. EDN: ELNYXU.

28. Рябова С.А., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Калинкина О.Б., Мартынова Н.В. Оценка уровня фетального гемоглобина в качестве предиктора патологии плода, ассоциированной с плацентарной недостаточностью // Аспирантский вестник Поволжья. 2017. № 1-2. С. 35-38. URL: <https://aspvestnik.ru/2410-3764/article/view/24152>. (дата обращения: 20.04.2025). DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2017.0.1-2.35-38>.
29. Царева С.Н., Царев В.П. Роль абдоминального ожирения у беременных в формировании плацентарной недостаточности и преэклампсии // Медицинский журнал. 2019. № 2 (68). С. 28-32. URL: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/24001?show=full>. (дата обращения: 20.04.2025).
30. Ohuma E.O., Jabin N., Young M.F., Epie T., Martorell R., Peña-Rosas Ju.P., Garcia-Casal M.N., Papageorghiou A.T., Kennedy S.H., Villar J., Kennedy S.H., Victora C.G., Craik R., Ash S., Barros F.C., Barsosio H.C., Berkley Ja.A., Carvalho M., Fernandes M., Cheikh Ismail L. et al. Association between maternal haemoglobin concentrations and maternal and neonatal outcomes: the prospective, observational, multinational, interbio-21st fetal study // The Lancet Haematology. 2023. Vol. 10. Is. 9. P. 756-766. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(23\)00170-9](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(23)00170-9).
31. Бриллиант С.А., Юшков Б.Г. Гемоглобиновый ответ организма на иммобилизационный стресс // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2020. Т. 17. № 4. С. 266-271. URL: <http://vestnikural.ru/article/gemoglobinovyy-otvet-organizma-na-immobilizacionnyy-stress>. DOI: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2020-17-4-266-271>.
32. Вознюк М.А., Левитан Б.Н., Кривенцев Ю.А. Диагностическое значение фетального гемоглобина при хронической болезни почек // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2024. № 3. С. 198-201. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19045>.
33. Касьянова Т.Р., Левитан Б.Н., Кривенцев Ю.А., Никулина Д.М. Диагностическое значение определения фетального гемоглобина у больных хроническим гепатитом и циррозом печени // Фундаментальные исследования. 2011. № 10 (3). С. 505-508. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28902> (дата обращения: 05.05.2025).
34. Левитан Б.Н., Касьянова Т.Р., Титаренко Ю.Б. Значение фетального гемоглобина для диагностики тканевой гипоксии при хронических гепатитах и циррозах печени // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11. № 3. С. 466-467. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11106>.
35. Левитан Б.Н., Касьянова Т.Р., Титаренко Ю.Б., Петелина И.Ю., Вознюк М.А. Диагностическое значение некоторых маркеров гипоксии и гипоксемии при хронических гепатитах и циррозах печени // Практическая медицина. 2018. № 2 (113). С. 22-26. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32880158>. EDN: YXORPD.

36. Бисалиева Р.А., Кривенцев Ю.А., Бисалиев Р.В., Кальной В.С. Иммунохимический анализ фетального гемоглобина в крови наркологических больных // Наркология. 2009. Т. 8. № 1. С. 95-97. URL: <http://addictologyjournal.ru/413933>. (дата обращения: 20.04.2025).