

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА И ФЕРРОПТОЗ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Мамадиярова Дилишода Умирзаковна

*Доцент кафедры Нормальная и патологическая физиология
Самаркандского государственного медицинского университета*

Аннотация Железо является жизненно важным элементом практически в каждом живом организме. Во время беременности оптимальная концентрация железа важна как для здоровья матери, так и для развития плода. Плацента, являясь барьером между матерью и плодом, играет ключевую роль в обеспечении и регуляции транспорта железа. Дисбаланс метаболизма железа коррелирует с тяжелыми неблагоприятными исходами беременности. Как и большинство других питательных веществ, железо имеет U-образную кривую риска. Помимо дефицита железа, опасна и перегрузка железом, поскольку лабильное железо может генерировать активные формы кислорода, что приводит к окислительному стрессу и активирует ферроптоз. В этом обзоре мы суммировали молекулярный механизм и сигналы регуляции плацентарного транспорта железа в физиологических условиях. Кроме того, мы выявили роль метаболизма железа и ферроптоза в отношении преэклампсии и гестационного сахарного диабета, что может по-новому взглянуть на патогенез и лечение заболеваний, связанных с беременностью.

Ключевые слова: метаболизм железа; ферроптоз, транспорт кислорода и беременность

Введение

Железо необходимо для различных биологических процессов, включая транспорт кислорода, производство АТФ, биосинтез ДНК и пролиферацию клеток. Во время беременности потребность в железе резко возрастает по мере увеличения объема материнской крови и развития плода, что делает дефицит железа наиболее распространенным дефицитом питательных веществ во всем мире [1]. Дефицит железа коррелирует с несколькими неблагоприятными исходами беременности, такими как рост заболеваемости матери, недоношенность и задержка внутриутробного развития. Учитывая, что поддержание достаточного уровня железа в организме матери имеет большое значение, беременным женщинам практически всегда рекомендуются добавки железа [2].

Являясь «привратником» железа между матерью и плодом, плацента играет ключевую роль в транспортировке железа во время беременности. У видов с гемохориальной плацентой, таких как человек и грызуны, железо из материнского кровообращения должно передаваться плоду через плацентарные синцитиотрофобласты (СТБ) [3]. Хотя идентификация нескольких переносчиков железа и гормонов, регулирующих железо, значительно улучшила наше понимание клеточного транспорта и регуляции железа, точный механизм транспорта железа в СТБ и эндотелии плода все еще остается неясным. Более того, плацентарный транспорт железа может регулироваться сигналами матери, плода и плаценты. Растущее количество данных, демонстрирующих, что плацента отдает приоритет своим собственным метаболическим



потребностям перед лицом тяжелого дефицита железа, бросает вызов традиционной догме о процессе передачи железа исключительно в зависимости от потребности плода [4,5], который будет подробно обсуждаться позже.

Как и большинство других питательных веществ, железо имеет U-образную кривую риска [6]. Помимо дефицита железа, опасна и перегрузка железом, поскольку лабильное железо окислительно-восстановительно активно и токсично. Он может генерировать активные формы кислорода (АФК), что приводит к окислительному стрессу и активации запрограммированных путей гибели клеток, таких как ферроптоз и аутофагия, связанная с железом [7]. Ферроптоз характеризуется накоплением железа и повреждением клеточных мембран, опосредованным перекисным окислением липидов. Он связан с такими заболеваниями, как рак, нейродегенерация и инфаркт миокарда, однако его роль в расстройствах, связанных с беременностью, полностью не выяснена. В этом обзоре мы в основном фокусируемся на молекулярном механизме и регуляции плацентарного транспорта железа, а также на выяснении роли метаболизма железа и ферроптоза с точки зрения преэклампсии и гестационного сахарного диабета на основе современных знаний.

Случаи дефицита железа у беременных женщин в мире составляют в среднем от 25 до 50%. Их распространенность в развивающихся странах колеблется от 35 до 75%, а в развитых странах – 18-20%. По данным Минздрава России, в среднем по РФ частота дефицита железа у беременных колеблется от 39 до 44%, а у родильниц - от 24 до 27%. Дефицит железа отрицательно влияет на беременность, роды и послеродовой период, на состояние плода и новорожденного, что способствует повышению риска наступления беременности, плацентарной недостаточности, задержке роста и частоте гипоксии плода, преждевременным родам, родовой слабости, частота и величина патологической кровопотери в родах и раннем послеродовом периоде, инфекционные осложнения у родильниц, гипогалактия. Прием препаратов железа в профилактических целях снижает риск развития анемии у матери во время родов на 70% и дефицита железа на 57%. Среди препаратов железа, принимаемых внутрь, хорошо себя зарекомендовал препарат Сорбифер Дурулес (EGIS, Венгрия). В последние годы применение этого препарата на большой выборке беременных и родильниц доказало его эффективность при лечении ДЖ у этой группы пациенток [5]. Дефицит железа у беременных негативно влияет на течение беременности и родов, послеродовой период, состояние плода и новорожденного не только в открытом, но и скрытом виде, и вследствие этого остается одной из наиболее актуальных проблем на сегодняшний день.

Краткое представление о физиологическом метаболизме железа

Основные этапы системного транспорта железа

Успешный транспорт железа требует координации различных родственных белков, включая транспортер двухвалентного металла 1 (DMT1) [8], который поддерживает кишечную абсорбцию железа и транспорт железа через подкисленные эндосомы [9]; ферропортин (FPN), единственный мембранный экспортер железа [10,11]; трансферрин (Tf), железосвязывающий сывороточный белок [12]; рецептор трансферрина 1 (TfR1), который индуцирует клеточное поглощение железа из Tf путем эндоцитоза [13]; ферритин, внутриклеточный белок-запасатель железа [14]; и гепсидин, циркулирующий пептидный гормон, регулирующий гомеостаз железа, опосредуя деградацию FPN [15,16].

В физиологических условиях все железо, поступающее в организм, поступает с пищей. В основном он абсорбируется ворсинками зрелых энтероцитов в проксимальном отделе тонкой кишки, где низкий уровень pH помогает сохранять его в растворимой форме, что делает его доступным для всасывания. Поскольку большая часть пищевого железа находится в форме



трехвалентного железа (Fe^{3+}), перед его импортированием с помощью DMT1 на апикальную мембрану энтероцитов его необходимо восстановить до двухвалентной формы (Fe^{2+}) с помощью редуктазы, такой как цитохром В двенадцатиперстной кишки [17]. Если железо в энтероцитах временно не требуется, оно соединяется с ферритином и теряется из организма, когда энтероциты достигают конца своей жизни. В противном случае железо будет быстро экспортироваться в плазму посредством ФПН на базолатеральной мембране энтероцитов после окисления железозоксидазой гепестином [18]. В плазме железо связано с Tf, который может связать максимум 2 атома железа и доставить их к местам утилизации. В норме насыщение трансферрина в плазме составляет около 30%, что обеспечивает мощную буферную способность при потенциальной токсической перегрузке железом [19]. Помимо пищевого железа, поглощаемого энтероцитами, другие источники железа в плазме включают макрофаги и гепатоциты. Первые высвобождают железо, полученное из гема, из стареющих эритроцитов, а вторые являются крупнейшим хранилищем железа в организме.

Регуляция гомеостаза железа

Железо имеет решающее значение для многих биологических процессов, но в избытке оно также токсично. Таким образом, баланс железа в организме необходимо тщательно регулировать. На системном уровне основным агентом, модулирующим гомеостаз железа, является печеночный гормон гепсидин. Впервые было обнаружено его антимикробное свойство [24], а затем было обнаружено, что он контролирует высвобождение железа из клеток. Гепсидин связывается с ферропортином, единственным известным мембранным экспортером железа, и приводит к его интернализации и деградации [15], что приводит к снижению выхода железа из клеток и снижению концентрации свободного железа в плазме. Недавнее исследование структуры гепсидина показало, что только молекулы ферропортина, нагруженные железом, подвергаются деградации [25], демонстрируя регуляторную стратегию с высокой селективностью. Три основные функции гепсидина включают поддержание стабильных запасов железа, обеспечение достаточного количества субстратов для эритропоэза и ограничение доступности железа для микроорганизмов. Поскольку гепсидин также находится под контролем классической эндокринной системы обратной связи [26], факторы, регулирующие его продукцию, лежат соответственно с его функциями. Производство гепсидина снижается при дефиците железа и эритропоэтина для поддержки эритропоэза и других физиологических потребностей, тогда как его производство увеличивается при перегрузке железом и воспалении, чтобы защитить клетки от токсических эффектов. Нарушение регуляции гепсидина коррелирует с несколькими патологическими состояниями. Дефицит или резистентность к гепсидину способствуют развитию заболеваний, связанных с перегрузкой железом, таких как наследственный гемохроматоз, тогда как избыток гепсидина связан с железорестриктной анемией при хронических воспалительных заболеваниях.

Выводы

Железо является важным элементом для многих биологических процессов. Всасывание, распределение и метаболизм железа жестко регулируются как на системном, так и на клеточном уровне. Во время нормальной беременности железо играет ключевую роль в поддержании потребностей матери, функций плаценты и развития плода, в то время как нарушение регуляции статуса железа связано с возникновением ряда патологических состояний.

Список использованной литературы:



1. Zimmermann, M.B.; Hurrell, R.F. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007, *370*, 511–520. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
2. Cetin, I.; Berti, C.; Calabrese, S. Role of micronutrients in the periconceptional period. *Hum. Reprod. Update* 2009, *16*, 80–95. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]
3. Maltepe, E.; Fisher, S.J. Placenta: The Forgotten Organ. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2015, *31*, 523–552. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Sangkhae, V.; Fisher, A.L.; Chua, K.J.; Ruchala, P.; Ganz, T.; Nemeth, E. Maternal hepcidin determines embryo iron homeostasis in mice. *Blood* 2020, *136*, 2206–2216. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Sangkhae, V.; Fisher, A.L.; Wong, S.; Koenig, M.D.; Tussing-Humphreys, L.; Chu, A.; Lelić, M.; Ganz, T.; Nemeth, E. Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis. *J. Clin. Investig.* 2019, *130*, 625–640. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
6. Georgieff, M.K.; Krebs, N.F.; Cusick, S.E. The Benefits and Risks of Iron Supplementation in Pregnancy and Childhood. *Annu. Rev. Nutr.* 2019, *39*, 121–146. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
7. Tang, D.; Chen, X.; Kang, R.; Kroemer, G. Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications. *Cell Res.* 2020, *31*, 107–125. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
8. Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Железодефицитная анемия. Современная диагностическая и лечебная тактика. Критерии терапевтической эффективности // Практическая медицина. 2013; 12: 61-71.
9. Мамадиярова Д.У., Мамадиярова Д.У. Ҳомиладорликнинг турли давларида темир метаболизми муаммоси ва уни бартараф этиш йўллари. Доктор ахборотномаси №2 2023. 144-148 б. [4] Allen, L.H. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview / L.H. Allen // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – № 5. – P.1206S-1212S.

