

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-95-103>

Дефицит железа и ферроптоз в гинекологии. Возможности коррекции (обзор литературы)

Л.А. Озолина, С.Э. Мамедли, Х.А. Баходурова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обзор включает основные аспекты железодефицитной анемии (ЖДА) у женщин репродуктивного возраста, освещены методы современной диагностики, терапии и профилактики ЖДА. Приведены также современные представления о молекулярных механизмах обмена железа, механизмах нарушения гомеостаза железа, задействованных при эндометриозе. Отражена роль лабораторных исследований в диагностике латентного и манифестного дефицита железа, имеющих исключительно важное значение. Помимо ЖДА у гинекологических больных встречается и анемия хронических заболеваний, патогенез которой имеет отличия. Её механизмы отражены в исследовании, рассмотренном в нашем обзоре. Продемонстрированы результаты исследования по ферроптозу у больных эндометриозом, которые показали значительно более высокие уровни железа и ферритина, а также гидроперекиси липидов в частицах липопротеинов низкой плотности в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами. Приведена актуальная информация о лечении ЖДА в гинекологии, возможной симптоматической гипопаратиреозии после внутривенной терапии железосодержащими препаратами и методах борьбы с данным осложнением. Представлены современные данные о ферроптозе, его влиянии на организм, а также способах индукции и ингибирования данного процесса.

Ключевые слова: железодефицитная анемия; метаболизм железа; диагностика железодефицитной анемии; лечение железодефицитной анемии; железа (III) гидроксид олигоизомальтозат; железа (III) карбоксимальтозат; гипермагниемия; ферроптоз; эндометриоз.

Как цитировать:

Озолина Л.А., Мамедли С.Э., Баходурова Х.А. Дефицит железа и ферроптоз в гинекологии. Возможности коррекции (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 2. С. 95–103. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-95-103

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-95-103>

Iron deficiency and ferroptosis in gynecology. Possible corrections: A review of the literature

Lyudmila A. Ozolinya, Sona E. Mamedli, Khushnuda A. Bakhodurova

N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The review presents the main aspects of iron deficiency anemia (IDA) in women of reproductive age and highlights current diagnostic methods, therapy, and prevention of IDA. Moreover, the paper presents contemporary views on the molecular mechanisms of iron metabolism and iron homeostasis disruption involved in endometriosis. The role of laboratory tests in the diagnosis of latent and symptomatic iron deficiency of extreme importance was also described. In addition to IDA, anemia also occurs in patients with chronic gynecological diseases with a different pathogenesis. Its mechanisms were reported in the study discussed in the review. The results of the study on ferroptosis in patients with endometriosis were demonstrated, which showed significantly levels of iron, ferritin, lipid hydroperoxide, and low-density lipoprotein were higher in the peritoneal fluid of women with endometriosis than in healthy women. The paper provided current information on the treatment of IDA in gynecology, possible symptomatic hypophosphatemia after intravenous therapy with iron-containing drugs, and methods to treat this complication. Current data on ferroptosis, its effect on the body, and ways of inducing, and inhibiting this process were presented.

Keywords: iron deficiency anemia; iron metabolism; diagnosis of iron deficiency anemia; treatment of iron deficiency anemia; iron(III) hydroxide oligoisomaltosate; iron(III) carboxymaltosate; hypermagnesemia; ferroptosis; endometriosis.

To cite this article:

Ozolinya LA, Mamedli SE, Bakhodurova KhA. Iron deficiency and ferroptosis in gynecology. Possible corrections: A review of the literature. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(2):95–103. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-95-103

Received: 17.01.2023

Accepted: 07.03.2023

Published: 25.06.2023

Дефицит железа, как латентный, так и манифестный, часто встречается у женщин репродуктивного возраста. Манифестный дефицит железа, или железодефицитная анемия (ЖДА), наиболее распространённая и излечимая форма анемии во всём мире. Лечение ЖДА в настоящее время смещается в сторону более широкого использования железосодержащих препаратов для внутривенного введения в связи с их эффективностью, возможностью введения за один визит и низкой частотой побочных эффектов [1].

Причинами дефицита железа у гинекологических больных могут быть острые или хронические аномальные маточные кровотечения (АМК), которые классифицируют в настоящее время согласно рекомендациям FIGO (2011) по базовой классификационной системе PALM-COIN (Polyp, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignancy or hyperplasia — Coagulopathy, Ovulatory dysfunction, Endometrial, Iatrogenic, Not yet classified), отражающей этиологию АМК. АМК могут быть острыми и хроническими, и кроме обильных менструальных кровотечений (ОМК) могут быть также ациклические или межменструальные кровотечения.

При менструальной кровопотере более 80 мл за цикл частота анемии составляет 10,3% и может быть связана с другими причинами, но частота анемии увеличивается до 50% при ОМК с менструальной кровопотерей от 151 до 240 мл [2, 3]. Терапия железодефицитного состояния должна преследовать две основные цели: устранение дефицита железа и восполнение его запасов в организме [4]. Степень снижения уровня гемоглобина определяет тактику лечения гинекологической больной, влияет на эффективность лечения в целом, фертильность, трудоспособность и качество жизни. В многочисленных работах подчёркивается высокая частота осложнений в послеоперационном периоде при анемии тяжёлой и средней степени тяжести [5, 6].

С другой стороны, у гинекологических больных встречается и состояние, противоположное дефициту железа — ферроптоз, связанный с избытком железа в организме. Ферроптоз представляет собой программированную гибель клеток, морфологически и биохимически отличающуюся от апоптоза, некроза и аутофагии. Ферроптоз впервые выявлен в 2012 г. в США [7], и этот процесс является следствием образования активных форм кислорода (АФК) в ходе реакции Фентона (Fenton) — окислении Fe^{2+} в Fe^{3+} [8]. Ферроптоз описан у онкологических больных, при ишемических состояниях, нейродегенеративных заболеваниях, а также при эндометриозе. Возможно, что ферроптоз присутствует и при других гинекологических заболеваниях.

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА

Железо в пище находится в основном в трёхвалентной форме (Fe^{3+}), которая восстанавливается под действием

соляной кислоты в желудке до двухвалентной формы (Fe^{2+}). В тощей кишке, благодаря наличию двух рецепторов на клетках слизистой, происходит всасывание данного микроэлемента. Один из рецепторов специфичен для железа, связанного с гемом, и поглощает от 30 до 40% потребляемого железа для синтеза гема. Другой рецептор, транспортёр двухвалентных металлов DMT1 поглощает неорганическое железо, но его абсорбция на 1–10% менее эффективна. Железо экспортируется из энтероцита через ферропортин и затем доставляется к трансферрину плазмы — основной транспортной молекуле железа. Трансферрин может доставлять железо в костный мозг для использования в производстве эритроцитов или в печень для хранения, что осуществляется путём связывания железа с рецептором трансферрина на мембране эритроцитов. Ферритин — это запасающий железо белок. Затем оно переносится в трансферрин для переработки в развивающиеся эритроциты или отправляется на хранение. Эта система чрезвычайно эффективна и потери железа при этом составляют менее 5% от всего железа, содержащегося в общей массе эритроцитов [9].

Кластеры Fe-S и гем также служат кофакторами для различных биологических процессов, включая окислительно-восстановительные реакции, сборку рибосом, восстановление повреждений ДНК, поддержание теломера, восприятие окружающей среды и репликацию ДНК. Чем старше человек, тем больше его организм подвержен синдрому мальабсорбции, а также потере железа из-за кишечных кровотечений или гематурии в связи с онкологическими заболеваниями [10].

Помимо ЖДА у гинекологических больных встречается и анемия хронических заболеваний (АХЗ), патогенез которой имеет отличия. В исследовании Г.С. Суржиковой и соавт. (2022) изучена значимость белков-регуляторов, участвующих в метаболизме железа, в дифференциальной диагностике ЖДА и АХЗ. Методы исследования включали оценку показателей периферического звена эритрона, метаболизма железа, уровня растворимых трансферриновых рецепторов и гепсидина. Выявлено значимое повышение уровня растворимых трансферриновых рецепторов при ЖДА, в то время как у пациентов с АХЗ этот показатель не отличался от такового у здоровых лиц и был существенно ниже по сравнению с группой пациентов с ЖДА. Содержание гепсидина-25 у больных ЖДА было сниженным, в то время как у больных с АХЗ уровень гепсидина-25 был значимо высоким по сравнению с таковым у здоровых лиц и больных ЖДА [11].

В последние годы помимо дефицита железа активно изучают и его переизбыток (ферроптоз), так как он может вызывать развитие патологических состояний и заболеваний, например рака. Когда железосвязывающие комплексы в организме приближаются к насыщению, избыток железа начинает откладываться внутри клеток. Железо необходимо для пролиферации клеток, оно обеспечивает переход из фазы G1 в фазу S клеточного цикла.

Выявлено, что чем выше содержание железа в крови, тем больше риск возникновения рака. Проведённые исследования подтвердили, что избыток железа наблюдается при различных заболеваниях. Установлено, что ферроптоз присутствует при повреждении тканей мозга, сердца, печени и почек (почечных канальцев), пострадавших от ишемии. Также выявлена и ассоциация ферроптоза со злокачественным поражением многих органов, в том числе органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), предстательной железы, молочной железы, шейки матки, яичника и др. [12, 13].

Вместе с тем установлено, что чувствительность клеток к ферроптозу можно изменить, регулируя содержание внутриклеточного железа. Так, в литературе описаны вещества-индукторы ферроптоза: эрастин, белки семейства RAS — RSL3 и RSL5 (RAS related lethal 3 и RAS related lethal 5), которые вызывали гибель клеток, обусловленную ферроптозом [14, 15]. RAS — это мембраносвязанные белки, участвующие в передаче сигнала. Они осуществляют один из первых этапов передачи сигнала извне клетки и, как правило, регулируют размножение клеток.

Выявлено также, что есть вещества-блокаторы (ингибиторы) ферроптоза, например, хелаторы железа (ферростатин, дефероксамин, деферасирокс, липрокстатин-1) и соединения, снижающие уровень активных форм кислорода (АФК) в клетке (витамин Е, N-ацетилцистеин, глутатион), которые могут блокировать действие индукторов ферроптоза [16]. Таким образом, метаболизм железа и перекисное окисление липидов являются центральными медиаторами ферроптоза. Индукцию ферроптоза, может быть, удастся использовать как потенциальное противоопухолевое воздействие, а блокаторы ферроптоза, возможно, будут применять для минимизации повреждений, вызванных избытком содержания железа при различных заболеваниях (ишемической болезни, нейродегенеративных заболеваниях и др.) [17, 18]. Проведённые исследования показали, что к ферроптозу оказались весьма чувствительны, помимо других видов рака, рак шейки матки и рак яичника [19].

Заслуживают внимания результаты исследования по ферроптозу у больных эндометриозом, показавшие значительно более высокие уровни железа и ферритина, а также содержание гидроперекиси липидов в частицах липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами. Эндометриозные поражения часто имеют гистологические признаки кровоизлияния и перегрузки железом с заметно повышенным количеством эритроцитов, более высокие уровни экспрессии гена рецептора трансферрина, обширное окрашивание ферритина в резидентных макрофагах и повышение уровня полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что эндометриоз в брюшной полости связан с локальным нарушением регуляции гомеостаза железа, что способствует

окислительному стрессу, воспалению и ферроптозу, характеризующимся накоплением перекисей липидов, генетически и биохимически отличным от других форм регулируемой гибели клеток, таких как апоптоз в брюшной полости.

В результате проведённого исследования установлено, что эндометриозные стромальные клеточные эктопии (ЭСКЭ) более восприимчивы к повреждающему воздействию эрастина (стимулятора ферроптоза) по сравнению с нормальными стромальными клетками эндометрия (НЭСК). Обработка культивированных ЭСКЭ эрастином резко увеличивала общий уровень активных форм кислорода, липидов и внутриклеточного железа по сравнению с НЭСК. При необходимости цитотоксичность эрастина может быть ослаблена хелаторами железа — ингибиторами ферроптоза [20, 21].

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА

Латентный дефицит железа протекает бессимптомно и может быть выявлен только при лабораторных исследованиях. Манифестный дефицит железа, или ЖДА лёгкой и средней степени тяжести, также иногда может протекать бессимптомно. Согласно клиническим рекомендациям по анемии (2021), всем пациентам при подозрении на ЖДА проводят физикальное обследование. При этом необходимо обращать внимание на характерные признаки сидеропенического синдрома: изменения кожи (пигментации цвета кофе с молоком) и слизистых оболочек (заеды в уголках рта); изменения ногтей (ломкость, мягкость, поперечная исчерченность, вогнутость); изменения волос (ломкость, тусклость, раздваивание кончиков, алопеция); гипотония (мышечная, артериальная); изменения обоняния (пристрастие к запахам лака, красок, ацетона, выхлопных газов автомобиля); изменения вкуса (пристрастие к мелу, глине, сырым продуктам). Основные проявления анемического синдрома, обусловленного развитием гипоксии, включают слабость, головную боль, головокружение, плохую переносимость физических нагрузок, снижение аппетита, работоспособности, внимания, обучаемости, бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, тахикардию, систолический шум [22].

В настоящее время для диагностики латентного и манифестного дефицита железа исключительно важное значение приобрели лабораторные исследования. Концентрация ферритина в сыворотке крови наиболее часто используется как индикатор для определения железодефицита, а низкие концентрации сывороточного ферритина отражают состояние истощения запасов железа (нормальный уровень ферритина колеблется от 11,0 до 306,8 нг/мл). Диагноз ЖДА обычно легко поставить на основании нескольких биохимических маркеров, таких как низкий уровень сывороточного железа, сывороточного

ферритина, коэффициента насыщения трансферрина, свидетельствующих о наличии дефицита железа [22, 23].

Однако диагноз может стать затруднительным при наличии других заболеваний, особенно воспалительных состояний, или в случае редких наследственных дефектов метаболизма железа. Железо сыворотки и насыщение трансферрина железом обеспечивают меру железа, достаточного для эритропоэза, независимо от запасов железа. Но при наличии хронического воспалительного процесса любой локализации оба параметра снижаются, и, таким образом, их значимость для диагностики низка. При длительно существующей анемии эритроциты микроцитарные и гипохромные, о чём свидетельствуют низкие показатели клинического анализа крови MCV и MCH и повышенный индекс RDW, однако диагностическая ценность эритроцитарных индексов ограничена, их изменения возникают позднее, из-за относительно большой продолжительности жизни эритроцитов [24, 25].

Всем пациентам с впервые установленным диагнозом ЖДА рекомендуется проведение следующих инструментальных исследований для поиска возможного источника кровотечения и выявления сопутствующей патологии: рентгенография или КТ органов грудной клетки; УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; УЗИ щитовидной железы; ЭКГ. Гастроскопию назначают, если присутствуют симптомы заболевания верхних отделов ЖКТ, а колоноскопия показана в случае если есть симптомы заболевания нижних отделов ЖКТ или отягощённый семейный анамнез по раку толстой кишки [22, 26].

Диагностика ферроптоза в настоящее время чётко не определена и попытки её проведения касаются в основном косвенных признаков. Так, например, в диагностике может помочь анализ антиоксидантного статуса организма. Известно, что гибель клетки по типу ферроптоза индуцируется двумя классами низкомолекулярных соединений: соединениями, снижающими уровень глутатиона в клетке, и блокаторами глутатионпероксидазы. При снижении активности глутатионпероксидазы 4, задействованной в удалении АФК из внутриклеточной среды, происходит инициация ферроптоза. Оценку фермента глутатионпероксидазы проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Из образца венозной крови пациента выделяют эритроциты, подвергают их сложным физико-химическим реакциям, чтобы выделить нужный фермент, а затем осуществляют математическую обработку для определения его количественного содержания в Ед/л [13].

Судить о наличии ферроптоза можно и по уровню гормона гепсидина — универсального регулятора метаболизма железа. При повышении уровня железа в крови (а также и при воспалении) происходит активация выработки гепсидина в печени, он секретируется в кровоток, где связывается с ферропортином, приводя к деградации последнего. В результате происходит снижение уровня

железа в крови и снижение уровня трансферринсвязанного железа. Увеличение уровня гепсидина ведёт к снижению абсорбции железа, поэтому гепсидин используют как маркер анемии хронических заболеваний, но высокий его уровень может свидетельствовать и о патологических состояниях, связанных с перегрузкой железом. Уровень гепсидина повышается и при парентеральном введении препаратов железа, поэтому определять данный показатель нужно до назначения железосодержащих препаратов. Определяют концентрацию гепсидина в венозной крови твёрдофазным иммуноферментным методом [11, 13].

ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ В ГИНЕКОЛОГИИ

В последние годы в лечении гинекологических больных с ЖДА применяют железосодержащие препараты для перорального и внутривенного введения, учитывая тот факт, что у современных железосодержащих препаратов отсутствуют значимые побочные реакции со стороны ЖКТ и других органов и систем [27]. Сравнительный анализ эффективности лечения ЖДА у гинекологических больных железосодержащими препаратами для перорального, внутривенного введения, а также с помощью трансфузий эритроцитарной массы [28] показал, что препарат для внутривенного введения, содержащий железо (III) гидроксид олигоизомальтозат, — препарат выбора для наиболее эффективного и быстрого лечения ЖДА средней и тяжёлой степени тяжести. Эффект однократного внутривенного введения препарата выражается в более быстром, по сравнению с приёмом стандартных пероральных препаратов железа, гемопозитивском ответе, а также быстром снижении уровня усталости и депрессии, что даёт возможность при определённых обстоятельствах избежать трансфузии эритроцитарной массы. В правильно подобранной дозе препарат может быть введён однократно и пациентам с лёгкой степенью ЖДА, особенно при наличии противопоказаний для перорального приёма железа или необходимости получения быстрого результата лечения, например перед предстоящим хирургическим вмешательством [28, 29].

Вместе с тем в литературе описана симптоматическая гипофосфатемия после внутривенной терапии железосодержащими препаратами, которая мало известна в практическом здравоохранении [30]. Клиническая картина гипофосфатемии весьма разнообразна и затрагивает многие органы и системы: скелетно-мышечную (хроническая миопатия, остеопения, остеомалация, боли в костях, рабдомиолиз); сердечно-сосудистую (аритмия, кардиомиопатия); дыхательную (дыхательная недостаточность); нервную (энцефалопатия, галлюцинации, периферическая полинейропатия). В инструкциях к железосодержащим препаратам для внутривенного введения упоминается,

что гипофосфатемия может быть побочным эффектом, но также говорится, что этот побочный эффект обычно преходящий и бессимптомный. Тем не менее тяжёлая симптоматическая и продолжительная гипофосфатемия после внутривенной инфузии чаще имела место при введении препарата железа (III) карбоксимальтозата, чем при введении железа (III) гидроксид олигоизомальтозата. Таким пациентам с выраженной гипофосфатемией потребовалась заместительная терапия фосфатами и витамином D, а также длительное наблюдение [30].

Лечение ЖДА посредством введения железа (III) гидроксид олигоизомальтозата показало, что быстрая инфузия высоких доз препарата эффективна у пациентов с ЖДА вследствие воспалительного заболевания кишечника, и серьёзных побочных реакций при этом не наблюдалось. У 75% пациентов отмечено повышение содержания гемоглобина на фоне нормализации уровней ферритина, без достоверных изменений уровней фосфатов или фактора роста фибробластов [31]. Кроме того, Р.И. Ягудина и соавт. (2022) провели сравнительный фармакоэкономический анализ применения препаратов железа (III) гидроксид олигоизомальтозата и железа (III) карбоксимальтозата для внутривенного введения с целью лечения ЖДА в рамках концепции менеджмента крови пациента. Значения показателя «затраты–эффективность», вычисленные в соответствии с критерием эффективности гематологического ответа, продемонстрировали преимущества препарата, содержащего железа (III) гидроксид олигоизомальтозат [31].

Таким образом, согласно большинству клинических рекомендаций, для лечения ЖДА можно использовать как пероральные препараты железа (таблетки, капли, сироп и др.), так и препараты железа для внутривенного введения. По мере увеличения суточной дозы перорального приёма препаратов железа увеличивается частота побочных эффектов со стороны ЖКТ из-за токсического окислительного эффекта железа в клетках. Обычно это происходит при дозах более 100 мг/сут, что приводит к снижению приверженности больных к лечению. Установлено, что независимо от препарата, почти 20% женщин прекращают терапию пероральными препаратами железа из-за её побочных эффектов. В целом, комплексы трёхвалентного железа лучше переносятся пациентами, так как реже вызывают побочные эффекты со стороны ЖКТ, но при этом железо из них всасывается в меньшей степени. Этот факт подтверждается результатами метаанализа рандомизированных исследований перорального приёма железа. Железодефицитные состояния, при которых пероральное введение железа неэффективно, рекомендуют лечить внутривенным введением препаратов железа [3].

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ФЕРРОПТОЗ

Воздействие на ферроптоз в настоящее время продолжают изучать, так как, в первую очередь,

эпидемиологические исследования связывают повышенный уровень железа в организме человека с риском возникновения рака. Железо не только вовлекается в механизмы канцерогенеза, но и установлено, что опухолевые клетки репрограммируют метаболизм железа, активируя экспрессию рецептора трансферрина (CD71) и подавляя экспрессию ферритина. Согласно данным литературы, индукторы ферроптоза — это соединения, вызывающие массивное окисление биомолекул клетки, но они (например, эрастин и другие индукторы ферроптоза) не содержат остатки химических групп с редокс-активностью. В то же время ингибиторы ферроптоза блокируют действие эрастина или RSL3, но не активных форм кислорода в целом [32].

К настоящему времени установлено, что ионы и небольшие молекулы, включая никотинамидадениндинуклеотид (NAD) и его восстановленную форму — NADH, а также и аденозинтрифосфорную кислоту — АТФ (или (англ.) АТФ), поступают из цитоплазмы в межмембранное пространство митохондрий через потенциал-зависимые анионные каналы (voltage-dependent anion channels, VDAC), образованные пороформирующими белками с молекулярной массой 30–35 кДа. Размер образованных VDAC пор, если канал находится в открытом состоянии, достаточен для прохождения гидрофильных молекул субстратов окислительного фосфорилирования. Однако при некоторых условиях эти каналы могут закрываться. Закрытое состояние, в отличие от открытого, характеризуется слабой катионной селективностью и низкой проницаемостью для отрицательно заряженных метаболитов, таких как АТФ. Изменение активности пор и каналов может служить тем механизмом, который обеспечивает регуляцию обмена метаболитами между митохондриями и цитоплазмой.

Результаты последних исследований показали, что VDAC2 и VDAC3 являются прямыми фармакологическими мишенями эрастина. Эрастин связывается с VDAC2 и VDAC3 на митохондриальной наружной мембране, изменяет проницаемость мембран и замедляет окисление никотинамидадениндинуклеотидфосфата. Также эрастин изменяет селективность канала и позволяет перемещаться в митохондрии только катионам, тем самым вызывая дисфункцию митохондрий и выброс АФК, что в конечном итоге и индуцирует ферроптоз. Морфологически это проявляется в уменьшении размера митохондрий, повышении плотности их мембран и потере структурной целостности. Несколько недавних исследований подтверждают гипотезу, что существует прямая связь между митохондриальной дисфункцией и индукцией ферроптоза [33, 34].

Кроме того, в работах о клеточной гибели по типу ферроптоза показано, что высокую чувствительность к ферроптозу проявляли опухолевые клетки с мутациями в генах семейства RAS. Впоследствии накоплены экспериментальные доказательства существования и RAS-независимого ферроптоза. Так, производное

артемизинина (артесунат) вызывало гибель клеток рака поджелудочной железы RAS-зависимым образом, тогда как гибель лейкозных клеток под его воздействием происходила RAS-независимым образом. Поэтому идентификация биомаркеров, которые будут определять чувствительность или устойчивость к ферроптозу, — важная тема для дальнейших исследований [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение гомеостаза железа в настоящее время остаётся актуальной проблемой. Помимо распространённых по всему миру железодефицитных состояний, мы не должны игнорировать и опасность возникновения перегрузки железом (ферроптоза). И если диагностику и лечение железодефицитных состояний в настоящее время можно провести, достигнув хорошего результата, то диагностика ферроптоза и воздействие на него требуют дальнейшего изучения. Назрела необходимость разработать более информативные методы выявления и контроля, так как ферроптоз может сочетаться с опухолевым ростом, эндометриозом, ишемическими состояниями, нейродегенеративными и другими заболеваниями. Правильное влияние на метаболизм железа даст

возможность улучшить результаты лечения и качество жизни при многих заболеваниях, сочетающихся с дефицитом или избытком железа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elstrott B., Khan L., Olson S., et al. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases // *Eur J Haematol*. 2020. Vol. 104, N. 3. P. 153–161. doi: 10.1111/ejh.13345
2. Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Тактика ведения пациенток с гиперпластическим синдромом и анемией // *Медико-фармакологический журнал «Пульс»*. 2022. Т. 24, № 5. С. 122–127. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-122-127
3. Breyman C., Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017. Vol. 2017, N. 1. P. 152–159. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.152
4. Доброхотова Ю.Э., Хлынова С.А. Коррекция железодефицитной анемии у гинекологических больных // *Лечебное дело*. 2017. № 3. С. 31–36.
5. Доброхотова Ю.Э., Каранашева А.Х. Антианемическая терапия у больных с субмукозной миомой матки после эмболизации маточных артерий // *Лечебное дело*. 2021. № 4. С. 52–56. doi: 10.24412/2071-5315-2021-12393
6. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Крутова В.А. Частота и особенности железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста // *Клиническая медицина*. 2020. Т. 98, № 4. С. 287–293. doi: 10.34651/0023-2149-2020-98-4-287-29
7. Dixon S.J., Stockwell B.R. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death // *Cell*. 2012. Vol. 149, N. 5. P. 1060–1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042
8. Xie Y., Hou W., Song X., et al. Ferroptosis: process and function // *Cell Death Differ*. 2016. Vol. 23, N. 3. P. 369–379. doi: 10.1038/cdd.2015.158
9. DeLoughery T.G. Iron Deficiency Anemia // *Med Clin North Am*. 2017. Vol. 101, N. 2. P. 319–332. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.004
10. Briguglio M., Hrelia S., Malaguti M., et al. The Central Role of Iron in Human Nutrition: From Folk to Contemporary Medicine // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N. 6. P. 1761. doi: 10.3390/nu12061761
11. Суржикова Г.С., Ключкова-Абелянц С.А. Белки-регуляторы метаболизма железа в дифференциальной диагностике железодефицитных анемий // *Медицина в Кузбассе*. 2022. № 3. С. 36–40. doi: 10.24412/2687-0053-2022-3-36-40
12. Lv J., Hou B., Song J., Xu Y., Xie S. The Relationship Between Ferroptosis and Diseases // *J Multidiscip Healthc*. 2022. Vol. 15. P. 2261–2275. doi: 10.2147/JMDH.S382643
13. Вартанян А.А. Метаболизм железа, ферроптоз, рак // *Российский биотерапевтический журнал*. 2017. Том 16, № 3. С. 14–20. doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20
14. Dolma S., Lessnick S.L., Hahn W.C., Stockwell B.R. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells // *Cancer Cell*. 2003. Vol. 3, N. 3. P. 285–296. doi: 10.1016/s1535-6108(03)00050-3
15. Yang W.S., Stockwell B.R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells // *Chem Biol*. 2008. Vol. 15, N. 3. P. 234–245. doi: 10.1016/j.chembiol.2008.02.010
16. Bedford M.R., Ford S.J., Horniblow R.D., Iqbal T.H., Tselepis Ch. Iron chelation in the treatment of cancer: a new role for deferasirox? // *J Clin Pharmacol*. 2013. Vol. 53, N. 9. P. 885–891. doi: 10.1002/jcph.113

17. Ludwig H., Evstatiev R., Kornek G., et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients // *Wien Klin Wochenschr.* 2015. Vol. 127, N. 23–24. P. 907–919. doi: 10.1007/s00508-015-0842-3
18. Li K., Reichmann H. Role of iron in neurodegenerative diseases // *J Neural Transm (Vienna)*. 2016. Vol. 123, N. 4. P. 389–399. doi: 10.1007/s00702-016-1508-7
19. Yu H., Guo P., Xie X., et al. Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumorous diseases // *J Cell Mol Med.* 2017. Vol. 21, N. 4. P. 648–657. doi: 10.1111/jcmm.13008
20. Ng S.W., Norwitz S.G., Taylor H.S., Norwitz E.R. Endometriosis: The Role of Iron Overload and Ferroptosis // *Reprod Sci.* 2020. Vol. 27, N. 7. P. 1383–1390. doi: 10.1007/s43032-020-00164-z
21. Li Y., Zeng X., Lu D., et al. Erastin induces apoptosis via ferroptin-mediated iron accumulation in endometriosis // *Hum Reprod.* 2021. Vol. 36, N. 4. P. 951–964. doi: 10.1093/humrep/deaa363
22. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации (утверждены Минздравом РФ в 2021 г.). Режим доступа: JDA_2021_klin_rek.pdf Дата обращения: 05.03.2023.
23. Daru J., Colman K., Stanworth S.J., et al. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? // *Am J Clin Nutr.* 2017. Vol. 106, Suppl. 6. P. 1634S–1639S. doi: 10.3945/ajcn.117.155960
24. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia // *Blood Rev.* 2017. Vol. 31, N. 4. P. 225–233. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.004
25. Лукина Е.А., Ледина А.В., Роговская С.И. Железодефицитная анемия: взгляд гематолога и гинеколога. Оптимизируем диагностику и лечебную тактику // *Русский медицинский журнал. Мать и дитя.* 2020. Т. 3, № 4. С. 248–253. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-248-253
26. Bouri S., Martin J. Investigation of iron deficiency anaemia // *Clin Med (Lond)*. 2018. Vol. 18, N. 3. P. 242–244. doi: 10.7861/clinmedicine.18-3-242
27. Озолина Л.А., Болдина Е.Б. Лечение анемии у гинекологических больных // *Акушерство и гинекология.* 2010. № 6. С. 135–139.
28. Озолина Л.А., Ширенина А.А., Кулиничева Е.А. Современные возможности лечения железодефицитной анемии за один визит // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2019. Т. 6, № 4. С. 185–192. doi: 10.18821/2313-8726-2019-6-4-185-192
29. Озолина Л.А., Савченко Т.Н., Головкин Е.Д. Коррекция железодефицитных состояний при аномальных маточных кровотечениях // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2022. Т. 9, № 3. С. 173–180. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-173-180
30. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, et al. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside — a systematic review and meta-analysis // *Br J Clin Pharmacol.* 2021. Vol. 87, N. 5. P. 2256–2273. doi: 10.1111/bcp.14643
31. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г., Громова О.А., Торшин И.Ю. Фармакоэкономический анализ препарата Монофер для использования у пациентов с железодефицитной анемией в рамках оказания медицинской помощи по программе госгарантий в условиях системы здравоохранения Российской Федерации // *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2022. Т. 15, № 1. С. 73–86. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.124
32. Борисова Л.М., Голубева И.С., Киселева М.П. Молекулярные характеристики ферроптоза // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2019. Т. 158, № 3. С. 11–16. doi: 10.34673/ismu.2020.49.16.002
33. Maldonado E.N., Sheldon K.L., DeHart D.N., et al. Voltage-dependent anion channels modulate mitochondrial metabolism in cancer cells: regulation by free tubulin channels modulate mitochondrial metabolism in cancer cells: regulation by free tubulin and erastin // *J Biol Chem.* 2013. Vol. 288, N. 17. P. 11920–11929. doi: 10.1074/jbc.M112.433847
34. Huo H., Zhou Z., Qin J., et al. Erastin disrupts mitochondrial permeability transition pore (mPTP) and induces apoptotic death of colorectal cancer cells // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, N. 5. P. e0154605. doi: 10.1371/journal.pone.0154605
35. Ooko E., Saeed M.E., Kadioglu O., et al. Artemisinin derivatives induce iron-dependent cell death (ferroptosis) in tumor cells // *Phytomedicine.* 2015. Vol. 22, N. 11. P. 1045–1054. doi: 10.1016/j.phymed.2015.08.002

REFERENCES

1. Elstrott B, Khan L, Olson S, et al. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *Eur J Haematol.* 2020;104(3):153–161. doi: 10.1111/ejh.13345
2. Kalinkina OB, Tezиков YuV, Lipatov IS. Management tactics of patients with hyperplastic syndrome and anemia. *Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse".* 2022;24(5):122–127. (In Russ). doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-122-127
3. Breyman C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):152–159. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.152
4. Dobrokhotova YuE, Khlynova SA. Correction of Iron Deficiency Anemia in Gynecological Patients. *Lechebnoe delo.* 2017;(3):31–36. (In Russ).
5. Dobrokhotova YuE, Karanasheva AKh. Antianemic Treatment of Patients with Submucosal Uterine Myoma after Uterine Artery Embolization. *Lechebnoe delo.* 2021;(4):52–56. (In Russ). doi: 10.24412/2071-5315-2021-12393
6. Bolotova EV, Dudnikova AV, Krutova VA. Frequency and features of iron-deficient conditions in women of reproductive age. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2020;98(4):287–293. (In Russ). doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-4-287-293
7. Dixon SJ, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5):1060–1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042
8. Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ.* 2016;23(3):369–379. doi: 10.1038/cdd.2015.158
9. DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):319–332. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.004
10. Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, et al. The Central Role of Iron in Human Nutrition: From Folk to Contemporary Medicine. *Nutrients.* 2020;12(6):1761. doi: 10.3390/nu12061761

11. Surzhikova GS, Klochkova-Abelyants SA. Proteins-regulators of iron metabolism in the differential diagnosis of iron-deficiency anemia. *Medicine in Kuzbass*. 2022;(3):36–40. (In Russ). doi: 10.24412/2687-0053-2022-3-36-40
12. Lv J, Hou B, Song J, Xu Y, Xie S. The Relationship Between Ferroptosis and Diseases. *J Multidiscip Healthc*. 2022;15:2261–2275. doi: 10.2147/JMDH.S382643
13. Vartanian AA. Iron metabolism, ferroptosis and cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017;16(3):14–20. (In Russ). doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20
14. Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell*. 2003;3(3):285–296. doi: 10.1016/s1535-6108(03)00050-3
15. Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol*. 2008;15(3):234–245. doi: 10.1016/j.chembiol.2008.02.010
16. Bedford MR, Ford SJ, Hornblow RD, Iqbal TH, Tselepis Ch. Iron chelation in the treatment of cancer: a new role for deferasirox? *J Clin Pharmacol*. 2013;53(9):885–891. doi: 10.1002/jcph.113
17. Ludwig H, Evstatiev R, Kornek G, et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(23–24):907–919. doi: 10.1007/s00508-015-0842-3
18. Li K, Reichmann H. Role of iron in neurodegenerative diseases. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(4):389–399. doi: 10.1007/s00702-016-1508-7
19. Yu H, Guo P, Xie X, et al. Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumorous diseases. *J Cell Mol Med*. 2017;21(4):648–657. doi: 10.1111/jcmm.13008
20. Ng SW, Norwitz SG, Taylor HS, Norwitz ER. Endometriosis: The Role of Iron Overload and Ferroptosis. *Reprod Sci*. 2020;27(7):1383–1390. doi: 10.1007/s43032-020-00164-z
21. Li Y, Zeng X, Lu D, et al. Erastin induces apoptosis via ferroptosis-mediated iron accumulation in endometriosis. *Hum Reprod*. 2021;36(4):951–964. doi: 10.1093/humrep/deaa363
22. National Hematology Society, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. *Zhelezodefitsnaya anemiya. Klinicheskie rekomendatsii* (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2021). Available from: JDA_2021_klin_rek.pdf (In Russ).
23. Daru J, Colman K, Stanworth SJ, et al. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *Am J Clin Nutr*. 2017;106 Suppl.6:1634S–1639S. doi: 10.3945/ajcn.117.155960
24. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev*. 2017;31(4):225–233. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.004
25. Lukina EA, Ledina AV, Rogovskaya SI. Iron-deficiency anemia: a view of hematologist and gynecologist. Optimizing diagnostic and treatment approach. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(4):248–253. (In Russ). doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-248-253
26. Bouri S, Martin J. Investigation of iron deficiency anaemia. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(3):242–244. doi: 10.7861/clinmedicine.18-3-242
27. Ozolinya LA, Boldina EB. Treatment of anemia in gynecological patients. *Obstetrics and Gynecology*. 2010;(6):135–139. (In Russ).
28. Ozolinya LA, Shirenina AA, Kulinicheva EA. Modern possibilities of iron deficiency anemia treatment in one visit. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2019;6(4):185–192. (In Russ). doi: 10.18821/2313-8726-2019-6-4-185-192
29. Ozolinya LA, Savchenko TN, Golovko ED. Correction of iron deficiency in patients with abnormal uterine bleeding. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(3):173–180. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-173-180
30. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, et al. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside — a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(5):2256–2273. doi: 10.1111/bcp.14643
31. Yagudina RI, Kulikov AY, Serpik VG, Gromova OA, Torshin IYu. Pharmacoeconomic analysis of using Monofer in patients with iron deficiency anemia as part of the provision of medical care under the state guarantees program in the health care system of the Russian Federation. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022;15(1):73–86. (In Russ). doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.124
32. Borisova LM, Golubeva IS, Kiseleva MP. Molecular determinants of ferroptosis. *Siberian Medical Journal*. 2019;158(3):11–16. (In Russ). doi: 10.34673/ismu.2020.49.16.002
33. Maldonado EN, Sheldon KL, DeHart DN, et al. Voltage-dependent anion channels modulate mitochondrial metabolism in cancer cells: regulation by free tubulin channels modulate mitochondrial metabolism in cancer cells: regulation by free tubulin and erastin. *J Biol Chem*. 2013;288(17):11920–11929. doi: 10.1074/jbc.M112.433847
34. Huo H, Zhou Z, Qin J, et al. Erastin disrupts mitochondrial permeability transition pore (mPTP) and induces apoptotic death of colorectal cancer cells. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154605. doi: 10.1371/journal.pone.0154605
35. Ooko E, Saeed ME, Kadioglu O, et al. Artemisinin derivatives induce iron-dependent cell death (ferroptosis) in tumor cells. *Phytomedicine*. 2015;22(11):1045–1054. doi: 10.1016/j.phymed.2015.08.002

ОБ АВТОРАХ

***Озолия Людмила Анатольевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>;
eLibrary SPIN: 9407-9014;
e-mail: ozolinya@yandex.ru

Мамедли Сона Этибар кызы, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7769-208X>;
e-mail: sonya_fatima123@mail.ru

Баходурова Хушнуда Азизовна, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9533-4051>;
e-mail: xbaxodurova@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Lyudmila A. Ozolinya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 117198, Moscow, Ostrovityanova str., 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>;
eLibrary SPIN: 9407-9014;
e-mail: ozolinya@yandex.ru

Sona E. Mamedli, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7769-208X>;
e-mail: sonya_fatima123@mail.ru

Khushnuda A. Bakhodurova, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9533-4051>;
e-mail: xbaxodurova@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author