

Показатели состояния железа в пуповинной крови недоношенных, рожденных по технологии ЭКО

Н. П. Проватар¹, ORCID: 0000-0001-5555-8157, provatarnatalia@gmail.com

Е. И. Каширская¹, ORCID: 0000-0002-4271-543X, kmn2001@mail.ru

В. Н. Кузьмин², ORCID: 0000-0003-4022-9814, vnkuzmin@rambler.ru

А. А. Николаев¹, ORCID: 0000-0001-6607-430X, chimnik@mail.ru

И. И. Ерачин³, erachin-ivan@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области Александро-Мариинская областная клиническая больница; 414056, Россия, Астрахань, ул. Татищева, 2

Резюме. Жизненно важно поддержание обмена железа в строгих рамках. Как недостаток, так и избыток этого металла в организме проявляется многочисленными патологиями. Представляет интерес сравнение метаболизма железа у недоношенных, рожденных двумя способами – по технологии экстракорпорального оплодотворения и после традиционного зачатия, так как такие исследования проводятся впервые и могут способствовать повышению качества выхаживания таких детей. Целью работы было провести сравнительное исследование показателей обмена железа и, в частности, сывороточного рецептора трансферрина (sTfR), ферритина, ферритинового индекса (sTfR/logFer) и других показателей у детей, рожденных по технологии экстракорпорального оплодотворения и после традиционного зачатия. Для этого были исследованы основные показатели гемограммы и основные показатели феррокинетики. Не обнаружено достоверных различий в показателях обмена железа у доношенных после традиционного зачатия и в результате процедуры экстракорпорального оплодотворения. У недоношенных, рожденных в результате процедуры экстракорпорального оплодотворения, уровень гемоглобина составил $13,35 \pm 0,55$ г/дл, сывороточного железа – $16,16 \pm 0,97$ мкмоль/л, ферритина – $128,64 \pm 11,22$ мкг/л, растворимого рецептора трансферрина – $10,34 \pm 0,57$ мг/л, насыщение трансферрина железом – $52,14 \pm 3,27\%$, ферритиновый индекс – $4,98 \pm 0,1$. Согласно полученным данным недоношенные из группы экстракорпорального оплодотворения имели достоверные различия с рожденными в результате традиционного зачатия по четырем показателям. 1. Уровень ферритина у этих детей достоверно ниже. 2. Ферритиновый индекс достоверно выше, чем у недоношенных, рожденных в результате традиционного зачатия, того же гестационного возраста. 3. Уровень растворимого рецептора трансферрина достоверно выше, чем у недоношенных, рожденных путем традиционного зачатия того же гестационного возраста. 4. Процент насыщения трансферрина железом у недоношенных после экстракорпорального оплодотворения не отличается от такового у здоровых доношенных в отличие от недоношенных, рожденных в результате традиционного зачатия, у которых этот процент достоверно ниже.

Ключевые слова: недоношенные дети, технология экстракорпорального оплодотворения, ЭКО, обмен железа.

Для цитирования: Проватар Н. П., Каширская Е. И., Кузьмин В. Н., Николаев А. А., Ерачин И. И. Показатели состояния железа в пуповинной крови недоношенных, рожденных по технологии ЭКО // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 71-75. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.011

Iron indicators in the umbilical blood of premature children born using IVF technology

Nataliya. P. Provatar¹, ORCID: 0000-0001-5555-8157, provatarnatalia@gmail.com

Elena I. Kashirskaya¹, ORCID: 0000-0002-4271-543X, kmn2001@mail.ru

Vladimir N. Kuz'min², ORCID: 0000-0003-4022-9814, vnkuzmin@rambler.ru

Aleksandr A. Nikolaev¹, ORCID: 0000-0001-6607-430X, chimnik@mail.ru

Ivan I. Erachin³, erachin-ivan@mail.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan Region Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital; 2 Tatishcheva str., Astrakhan, 414056, Russia

Abstract. It is vital to maintain iron metabolism within strict limits. Both the deficiency and excess of this metal in the body is manifested by numerous pathologies. Of interest is the comparison of iron metabolism in premature infants born using in vitro fertilization technology and premature infants born after conventional conception, because such studies are being conducted for the first time and may contribute to improving the quality of care for such children. The purpose of the study is to conduct a comparative study of iron metabolism indicators, in particular, serum transferrin receptor (sTfR), ferritin, ferritin index (sTfR/logFer) and others in children born using IVF technology and children born after traditional conception. The main indicators of the hemogram and the main indicators of ferrokinetics have been studied. There were no significant differences in iron metabolism in full-term after traditional conception and as a result of the in vitro fertilization procedure. In premature infants born as a result of the IVF procedure, the hemoglobin level was 13.35 ± 0.55 g/dl, and the serum iron level was 16.16 ± 0.97 μ mol/l, ferritin level 128.64 ± 11.22 μ g/l, level of soluble transferrin receptor 10.34 ± 0.57 mg/l, transferrin iron saturation $52.14 \pm 3.27\%$, ferritin index 4.98 ± 0.1 . According to the data obtained, premature babies born through the in vitro fertilization procedure had significant differences with premature babies born as a result of traditional conception in four indicators. 1. The level of ferritin in these children is significantly lower. 2. The ferritin index is significantly higher than in premature babies born as a result of traditional conception of the same gestational age. 3. the level of soluble transferrin receptor is significantly higher than in preterm infants born as a result of traditional conception of the same gestational age. 4. The percentage of transferrin saturation with iron in preterm infants born under the in vitro fertilization procedure does not differ from the percentage of transferrin saturation with iron in full-term healthy children, in contrast to premature children born as a result of traditional conception, in which this percentage is significantly lower.

Keywords: premature babies, in vitro fertilization, IVF technology, iron metabolism.

For citation: Provatar N. P., Kashirskaya E. I., Kuzmin V. N., Nikolaev A. A., Erachin I. I. Iron indicators in the umbilical blood of premature children born using IVF technology // *Lechaschi Vrach.* 2022; 7-8 (25): 71-75. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.011

Железо – важный микроэлемент, поддерживающий рост клеток и основные функции организма. Однако жизненно важным является поддержание обмена этого металла в строгих рамках. Как известно, недостаток железа проявляется многочисленными патологиями. Менее известно, что перегрузка железом вызывает образование свободных радикалов, перекисное окисление липидов, повреждение ДНК и белков, что приводит к канцерогенезу и ферроптозу. Эти обстоятельства делают манипулирование гомеостазом железа важным подходом для лечения ряда патологий [1]. Аномальное накопление железа в мозге обнаружено при различных нейродегенеративных заболеваниях, но вклад перегрузки железом в патологию остается неясным [2].

В 2012 г. Брент Р. Стоквелл описал уникальную форму гибели клеток, которая возникает в результате железозависимого накопления летальных количеств активных форм кислорода и перекисей липидов, и назвал ее ферроптозом [3]. Большая часть железа плода передается к нему от матери в течение третьего триместра беременности. Этот перенос прерывается преждевременными родами, в результате чего запасы железа при рождении пропорциональны массе тела на этот момент [4]. Несмотря на низкие запасы железа при рождении, скорость роста глубоко недоношенных максимальна в возрасте 28–38 недель, что отражает особенно высокую потребность в железе в этот период [5]. Риск дефицита железа у недоношенных еще больше увеличивается из-за частых некомпенсированных ятрогенных потерь [5]. Быстрое развитие технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) привело к необходимости исследовать особенности патологии детей, рожденных с помощью ЭКО [6]. Особый интерес представляет сравнение метаболизма недоношенных, появившихся на свет с использованием вспомогательных репродуктивных технологий и после традиционного зачатия, так как подобные исследования проводятся впервые и могут способствовать повышению качества выхаживания таких детей.

Целью данной работы было провести сравнительное исследование показателей обмена железа, в частности сывороточно-

го рецептора трансферрина (sTfR), ферритина, ферритинового индекса (sTfR/log Fer) и других составляющих, у детей, рожденных по технологии ЭКО и после традиционного зачатия.

Материалы и методы исследования

Для изучения состояния обмена железа у новорожденных в зависимости от гестационного возраста (ГВ) была исследована пуповинная кровь 28 детей ГВ 26–36 недель, рожденных по технологии ЭКО, и 27 недоношенных того же ГВ, рожденных после традиционного зачатия, а также 38 доношенных новорожденных ГВ 38–42 недели (20 после традиционного зачатия и 18 после ЭКО). Исследованы основные показатели гемограммы, основные показатели феррокинетики, а именно:

- **Сывороточное железо.** Белки сыворотки осаждали с помощью трихлоруксусной кислоты (20%) и отделяли центрифугированием. Железо в надосадочной жидкости оценивали колориметрически с использованием 2,2'-дипиридила; считывание оптической плотности при 525 нм производили на спектрофотометре UV-V (UV-VIS PB 2201). Количество присутствующего железа считывалось по ранее построенной стандартной кривой.

- **Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС).** К 1,0 мл сыворотки добавляли 0,1 мл цитрата железа (III)-аммония, содержащего 5 мкг железа, а через 10 минут – 0,5 г ионообменной смолы Amberlite I.R.A. 410. Далее добавляли веронал-мединаловый буфер (рН = 7,5) и центрифугировали. В 4 мл супернатанта добавляли 2,2'-дипиридил и считывали оптическую плотность при 525 нм.

- **Концентрацию ферритина и растворимого рецептора трансферрина** определяли методом количественного иммуноферментного анализа (Monobind Inc., США) [7].

- **Расчет ферритинового индекса** производили по формуле $sTfR/\log_{10}Fe_f$, где sTfR – растворимый рецептор трансферрина (мг/л), Fe_f – ферритин (нг/мл) [7].

- **Насыщение трансферрина (TS, %)** представляет собой процентное содержание трансферрина, связанного с ионами железа, рассчитывается путем деления концентрации сывороточного железа на ОЖСС и умножения результата на 100 [7].

• **Соотношение протопорфирин цинка/гема (ZnPP/H)** анализировали в цельной крови после промывки фосфатно-солевым буфером с использованием гематофлуориметра AVIV ZPP, модель 206D (AVIV Biomedical, Lakewood, NJ, USA) [8]. Кровь немедленно тестировали на гемоглобин с помощью автоматического счетчика Культера и на ZPP с помощью гематофлуориметра, модель ZP206 (AVIV Biomedical, Лейквуд). Значения ZPP были измерены как мкг/дл и преобразованы в мкмоль/моль гема (отношение ZPP/H) путем расчета по следующему уравнению [8]: $ZPP/H \text{ ratio} = \mu\text{mol of ZPP} = \mu\text{g of ZPP mol of heme g of Hgb} \times 25,8$.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft). Различия между выборками считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Прежде чем описывать и обсуждать отдельные показатели обмена железа у доношенных и недоношенных детей, сообщаем, что нами не обнаружено достоверных различий (табл. 1) в показателях обмена железа у доношенных после традиционного зачатия и в результате процедуры ЭКО. Поэтому далее в тексте мы используем термин доношенные без указания способа зачатия.

• **Гемоглобин.** Данные о концентрации гемоглобина (Hb) в пуповинной крови в зависимости от ГВ представлены в табл. 1. Мы наблюдали тенденцию к более высоким уровням гемоглобина с увеличением срока гестации. По нашим данным, уровень Hb у недоношенных детей после процедуры ЭКО составил $13,35 \pm 0,55$ г/дл. Уровень Hb у недоношенных после традиционного зачатия составил $14,42 \pm 0,62$ г/дл. У доношенных после традиционного зачатия уровень Hb составил $16,33 \pm 0,71$ г/дл. У доношенных, рожденных в результате процедуры ЭКО, уровень Hb составил $17,03 \pm 0,82$ г/дл.

Расчет достоверности различий по отношению к доношенным показывает, что у недоношенных, независимо от способа зачатия, различия в уровне гемоглобина достоверно ниже, чем у доношенных (p1, p2). Достоверных различий в уровне гемоглобина у доношенных после ЭКО и в результате традиционного зачатия нет. Также нет достоверных различий в уровне гемоглобина у недоношенных, рожденных в результате ЭКО и традиционного зачатия. Эти данные совпадают с результатами, полученными другими исследователями [9]. Информации об уровне Hb у недоношенных, появившихся на свет после процедуры ЭКО, в доступной литературе не обнаружено.

• **Сывороточное железо.** Данные о концентрации сывороточного железа в пуповинной крови в зависимости от ГВ и вида зачатия представлены в табл. 1. По нашим данным, уровень сывороточного железа у недоношенных из группы ЭКО составляет $16,16 \pm 0,97$ мкмоль/л. Уровень сывороточного железа у недоношенных после традиционного зачатия составляет $15,84 \pm 0,85$ мкмоль/л. У доношенных этот показатель составляет $26,09 \pm 0,68$ мкмоль/л. Расчет достоверности различий по отношению к доношенным показывает, что у недоношенных, рожденных в результате традиционного зачатия, как и у недоношенных из группы ЭКО, уровень сывороточного железа достоверно ниже (p1, p2). Достоверных различий в уровне сывороточного железа у недоношенных, рожденных в результате традиционного зачатия и после ЭКО, не обнаружено. Полученные нами результаты совпадают с данными других исследователей [9], доказавших корреляцию уровня сывороточного железа в пуповинной крови с ГВ.

• **Ферритин.** По нашим данным (табл. 1), уровень ферритина у недоношенных из группы ЭКО составил $126,64 \pm 9,22$ мкг/л, а в группе традиционного зачатия равнялся $149,13 \pm 5,21$ мкг/л.

У доношенных этот показатель был $175,73 \pm 11,63$ мкг/л. Расчет достоверности различий по отношению к доношенным показывает, что у недоношенных, рожденных в результате ЭКО, уровень ферритина достоверно ниже, чем у доношенных (p1). А у недоношенных из группы традиционного зачатия уровень ферритина ниже, чем у доношенных, но эти различия не носят достоверный характер (p2). Наши данные в целом совпадают с результатами, полученными другими исследователями [9]. Концентрация ферритина в сыворотке крови увеличивалась со сроком беременности, но была выше по сравнению с уровнями у взрослых. Однако некоторые авторы указывают на значительную вариабельность уровня ферритина у недоношенных, объясняя это многофакторностью причин нарушения метаболизма железа. В исследованиях данных авторов, как и в нашем случае, уровень ферритина в пуповинной крови недоношенных (29-36 недель) был недостоверно ниже, чем у доношенных [10]. Специальных исследований уровня ферритина у недоношенных, рожденных в результате ЭКО, в литературе нами не обнаружено.

• **Растворимый рецептор трансферрина.** Данные о концентрации растворимого рецептора трансферрина (sTfR) в пуповинной крови в зависимости от ГВ и способа зачатия представлены в табл. 1. По нашим данным, уровень sTfR у недоношенных в группе ЭКО составляет $10,34 \pm 0,57$ мг/л, в группе рожденных в результате традиционного зачатия — $8,87 \pm 0,44$ мг/л, а у доношенных — $7,91 \pm 0,28$ мг/л. Расчет достоверности различий по отношению к доношенным показывает, что у недоношенных, появившихся на свет после традиционного зачатия, различия в уровне растворимого рецептора трансферрина не достоверны и носят случайный характер (p2), а у недоношенных после ЭКО уровень растворимого рецептора трансферрина достоверно выше (p1). Соответственно отмечается достоверное различие между уровнем sTfR у недоношенных в группах ЭКО и традиционного зачатия ($p = 0,028431$). Отметим, что у взрослых уровень sTfR колеблется в пределах 1-2,7 мг/л [10]. В мировой литературе не сложилось единого мнения об уровне sTfR у недоношенных детей. S. Mesman и соавт. [11] не обнаружили связи между ГВ и концентрацией sTfR. С помощью диаграммы рассеяния S. Vanerjee и соавт. [12] показали, что увеличение срока беременности было связано со снижением уровня sTfR, а Нау и соавт. [13] продемонстрировали положительную корреляцию между sTfR и ГВ. Единственное, в чем сходятся все исследования: значения sTfR в пуповинной крови были выше, чем у взрослых. Данных об уровне sTfR у недоношенных, рожденных в результате ЭКО, в доступной литературе не обнаружено.

• **Ферритиновый индекс (sTfR/log10 ферритин).** Полученные данные свидетельствуют о том, что ферритиновый индекс в пуповинной крови незначительно снижается с ВГ. У доношенных ферритиновый индекс составил $3,72 \pm 0,28$ мг/л, у недоношенных, рожденных в результате традиционного зачатия, — $4,23 \pm 0,24$ мг/л, а после ЭКО — $4,98 \pm 0,1$ мг/л. Расчет достоверности различий по отношению к доношенным детям показывает, что у недоношенных в группе традиционного зачатия различия ферритинового индекса не достоверны и носят случайный характер (p2), а в группе ЭКО данный индекс достоверно выше (p1). Соответственно, отмечается достоверное различие между ферритиновым индексом у недоношенных в группах ЭКО и традиционного зачатия ($p = 0,036511$).

• **Насыщение трансферрина.** Данные о гестационных возрастных значениях насыщения трансферрина (TS) пуповинной крови показаны в табл. 1. Значения TS увеличивались с ГВ и были выше по сравнению с уровнями у взрослых

Таблица 1

Показатели обмена железа у недоношенных детей [таблица составлена авторами] / Indicators of iron metabolism in premature babies [table compiled by the authors]

Показатели обмена железа	Недоношенные (29-36 недель), ЭКО	Недоношенные (29-36 недель)	Доношенные (37-42 недели)	Доношенные (37-42 недели), ЭКО	p1*	p2**
Гемоглобин, г/дл	13,35 ± 0,55	14,42 ± 0,62	16,33 ± 0,71	17,03 ± 0,82	0,002203	0,047422
Железо, мкмоль/л	16,16 ± 0,97	15,84 ± 0,85	26,09 ± 0,68	25,24 ± 0,5	0,000001	0,006659
ОЖСС, мкмоль/л	31,0 ± 0,36	36,0 ± 0,19	42,0 ± 0,26	41,2 ± 0,34	0,000444	
Ферритин, мкг/л	126,64 ± 9,22	149,13 ± 5,21	175,73 ± 11,63	177,04 ± 11,21	0,005090	0,057026
Растворимый рецептор трансферрина, мг/л	10,34 ± 0,57	8,87 ± 0,44	7,91 ± 0,28	7,82 ± 0,31	0,000330	0,070314
Индекс ферритина, sTfR/log10Fer	4,98 ± 0,1	4,23 ± 0,24	3,72 ± 0,28	4,03 ± 0,36	0,000083	0,17208
Насыщение трансферрина, % (Жсыв/ОЖСС) × 100%	52,14 ± 3,27	44,34 ± 1,93	61,18 ± 4,11	61,77 ± 5,3	0,090735	0,011188
Соотношение «протопорфирин цинка/гем», мкмоль/моль	102,1 ± 1,62	91,06 ± 0,96	79,99 ± 2,77	81,23 ± 6,1	0,000005	0,000560

Примечание. * p1 — достоверность различий показателей недоношенных, рожденных в результате ЭКО, и доношенных детей; ** p2 — достоверность различий показателей недоношенных, рожденных в результате традиционного зачатия, и доношенных; *** — между показателями обмена железа доношенных, рожденных в результате ЭКО и после традиционного зачатия, достоверных различий нет.

на 16–45%. У доношенных насыщение трансферрина составило 61,18 ± 4,11%, у недоношенных в группе традиционного зачатия — 44,34 ± 1,93%. Расчет достоверности различий по отношению к доношенным детям показывает, что у недоношенных, рожденных после традиционного зачатия, различия насыщения трансферрина достоверно ниже (p2), а у недоношенных, появившихся на свет в результате ЭКО, уровень насыщения трансферрина составил 52,14 ± 3,27% и не имеет достоверных различий с доношенными (p1). Соответственно, отмечается достоверное различие между TS у недоношенных в группах ЭКО и традиционного зачатия (p = 0,044720).

• **Соотношение протопорфирин цинка/гем.** Отношение ZnPP/H является недостаточно используемым, но чувствительным показателем железодефицитного эритропоэза. Уровень протопорфирина цинка отражает неполное включение железа в протопорфирин, поскольку цинк заменяет железо при ограничении его поступления. Отношение ZnPP/H более чувствительно, чем показатели гемоглобина или ферритина плазмы, при диагностике железодефицитного эритропоэза у взрослых и детей. Отношение ZnPP/H также используется для мониторинга терапии железом. Lott и соавт. [14] сообщают, что соотношения ZnPP/H в пуповинной крови обратно пропорциональны сроку беременности и отражают различный статус железа у плода. Это совпадает с нашими данными (табл. 1). Отношение ZnPP/H у недоношенных из группы ЭКО составило 102,1 ± 1,62 мкмоль/моль, у недоношенных в группе традиционного зачатия — 91,06 ± 0,96 мкмоль/моль, а у доношенных — 79,99 ± 2,77 мкмоль/моль. Расчет достовер-

ности различий по отношению к доношенным показывает, что у недоношенных (группа ЭКО) отношение ZnPP/H достоверно выше, чем у доношенных (p1), как и у недоношенных из группы традиционного зачатия (p2).

Соответственно, различие отношения ZnPP/H у недоношенных из групп ЭКО и традиционного зачатия не носит достоверный характер (p = 0,072548).

Заключение

Оценивая полученные результаты, следует сравнить наши данные относительно показателей обмена железа у недоношенных, рожденных в результате традиционного зачатия, с данными литературы. По всем изученным показателям результаты, представленные в табл. 1, соответствуют интервальным критериям, приведенным в многочисленных исследованиях [9]. Таким образом, следует признать, что использованные нами методы оценки обмена железа у недоношенных соответствуют современному методическому уровню. На этом основании мы можем достоверно оценивать различия в обмене железа у недоношенных, рожденных в результате ЭКО и традиционного зачатия. Согласно данным, приведенным в табл. 2, эти две группы детей имели достоверные различия по четырем показателям. Во-первых, уровень ферритина у недоношенных из группы ЭКО достоверно ниже, чем у детей из группы традиционного зачатия того же ГВ.

Во-вторых, ферритиновый индекс достоверно выше, чем у недоношенных, рожденных после традиционного зачатия того же ГВ. Кстати, по этому показателю недоношенные

Таблица 2

Характерные различия показателей обмена железа у недоношенных из групп ЭКО и рожденных в результате традиционного зачатия [таблица составлена авторами] / Characteristic differences in iron metabolism in preterm infants from the IVF and birth conception groups [table compiled by the authors]

	Ферритин, кг	Индекс ферритина, sTfR/log10Fer	Растворимый рецептор трансферрина, мг/л	Насыщение трансферрина, % (Жсыв/ОЖСС) × 100%
Недоношенные (29-36 недель), КО	126,64 ± 9,22	4,98 ± 0,1	10,34 ± 0,57	52,14 ± 3,27
Недоношенные (29-36 недель)	149,13 ± 5,21	4,23 ± 0,21	8,87 ± 0,44	44,34 ± 1,93
Достоверность различий (p)	0,038296	0,002143	0,046103	0,044720

из группы традиционного зачатия не имеют достоверных различий с доношенными детьми.

В-третьих, уровень растворимого рецептора трансферрина у недоношенных, рожденных после ЭКО, достоверно выше, чем у недоношенных, зачатых обычным путем, того же ГВ и у доношенных детей.

В-четвертых, процент насыщения трансферрина железом у недоношенных в группе ЭКО не отличается от данного показателя у доношенных здоровых детей, в отличие от недоношенных в группе традиционного зачатия, у которых этот процент достоверно ниже.

Комплексно оценивая наблюдаемые различия, можно предположить, что у недоношенных детей, рожденных в результате ЭКО, нарушения обмена железа идут по пути индуцирования ферроптоза. Известно, что растворимый рецептор трансферрина sTfR [15] является основным регулятором поглощения железа клетками. После связывания с трансферрином, нагруженным железом, sTfR заключаются в покрытые клатрином эндоцитарные пузырьки и поглощаются клетками. Затем железо высвобождается и апотрансферрин и его рецептор сортируются аппаратом Гольджи и транспортируются обратно на поверхность клетки.

Ключевая роль sTfR подтверждается и показанным нами высоким процентом насыщения трансферрина железом и высоким ферритиновым индексом. В совокупности это приводит к накоплению железа внутри клеток и, как следствие, повышенной продукции активных форм кислорода и далее перекисей липидов. Накопление железа в клетках является важным, но недостаточным фактором инициации ферроптоза. Другой пусковой механизм этого процесса – ингибирование поглощения цистеина или инактивация фермента репарации липидов глутатионпероксидазы 4 (GPX4) – нами не исследовался в этой работе. Однако косвенным свидетельством наличия ферроптоза в клетках недоношенных, рожденных после ЭКО, является значительно более частая встречаемость у них нейродегенеративных заболеваний [16], обусловленных, по-видимому, в том числе и ферроптозом клеток головного мозга. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Wang Y, Yu L, Ding J, Chen Y. Iron Metabolism in Cancer // *Int J Mol Sci*. 2018; 27 (20): 95-107. DOI: 10.3390/ijms20010095.
2. Rouault T. A. Iron metabolism in the CNS: implications for neurodegenerative diseases // *Nat Rev Neurosci*. 2013; 14 (8): 551-564. DOI: 10.1038/nrn3453.
3. Dixon S. J., Lemberg K. M., Lamprecht M. R., Skouta R., Zaitsev E. M., Gleason C. E., Patel D. N., Bauer A. J. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death // *Cell*. 2012; 149 (5): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
4. Haga P. Plasma ferritin concentrations in preterm infants in cord blood and during the early anaemia of prematurity // *Acta Paediatr Scand*. 1980; 69 (3): 637-641. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1980.tb07335.x.
5. Niklasson, Engstrom A. E., Hard A., Wikland K., Hellstrom A. Growth in very preterm children: a longitudinal study // *Pediatr Res*. 2003; 54 (3): 899-905. DOI: 10.1203/01.PDR.0000091287.38691.EF.
6. Bergh C., Wennerholm U.-B. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology // *Ups J Med Sci*. 2020; 125 (2): 152-157. DOI: 10.1080/03009734.2020.1729904.
7. Chen C. M., Mu S. C., Shih C. K., Chen Y. L., Tsai L. Y., Kuo Y. T., Cheong I. M., Chang M. L., Chen Y. C. Iron Status of Infants in the First Year of Life in Northern Taiwan // *Nutrients*. 2020; 12 (1): 139-151. DOI: 10.3390/nu12010139.
Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Проватар Наталья Петровна, аспирант кафедры неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; provatarnatalia@gmail.com

Каширская Елена Игоревна, д.м.н., заведующая кафедрой неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; kmn2001@mail.ru

Кузмин Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель центра перинатальных инфекций, кафедра репродуктивной медицины и хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; vnkuzmin@rambler.ru

Николаев Александр Аркадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; chimnik@mail.ru

Ерачин Иван Иванович, главный специалист по неонатологической помощи, анестезиолог-реаниматолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области Александро-Мариинская областная клиническая больница; 414056, Россия, Астрахань, ул. Татищева, 2; erachin-ivan@mail.ru

Information about the authors:

Natalia P. Provatar, PhD student of the Department of Neonatology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; provatarnatalia@gmail.com

Elena I. Kashirskaya, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Neonatology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia kmn2001@mail.ru

Vladimir N. Kuzmin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Perinatal Infections, Department of Reproductive Medicine and Surgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; vnkuzmin@rambler.ru

Aleksandr A. Nikolaev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Chemistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; chimnik@mail.ru

Ivan I. Erachin, chief specialist in neonatological care, anesthesiologist-resuscitator at the State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan Region Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital; 2 Tatishcheva str., Astrakhan, 414056, Russia; erachin-ivan@mail.ru

Поступила/Received 16.06.2022

Принята в печать/Accepted 20.06.2022