

DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2025.1.018>**TƏKRAR HAMİLƏ OLAN QADINLARDA DƏMİR MÜBADİLƏSİNİN
BİOKİMYƏVİ MEXANİZMLƏRİ****İ.C.Şahverdiyeva¹, Z.M.Məmmədov², F.İ.İslamzadə¹, L.Ə.Kərimova², İ.A.Kərimova¹,
V.İ.Yaqubova¹, L.M.Qurbanova³, S.A.Bağirova¹, N.F.Lətifova¹, D.A.Əliyeva⁴**¹*Azərbaycan Tibb Universitetinin Biokimya kafedrası, Bakı, Azərbaycan*²*Bakı Dövlət Universitetinin Molekulyar biologiya və biotexnologiyalar kafedrası, Bakı, Azərbaycan*³*Qərbi Kaspi Universiteti, Bakı, Azərbaycan*⁴*Avropa Azərbaycan məktəbi, Bakı, Azərbaycan*

Məqalədə təkrari hamiləlik zamanı müxtəlif trimestrlərdə anemiyadan əziyyət çəkən qadınlarda dəmir mübadiləsi göstəricilərinə dair tədqiqatın nəticələri təqdim edilmişdir. 39 hamilə qadının qanında təkrar hamiləlik zamanı serum dəmiri, ferroportin, transferrin, ferritin və hepsidinin konsentrasiyaları tədqiq edilmişdir. Kontrol qrupuna anemiyanın əlamətləri olmayan 19 hamilə qadın daxil edilmişdir. Anemiya diaqnozu qoyulmuş qadınlarda aparılmış analizlər nəticəsində qan serumunda dəmirin, ferritinin və hepsidinin səviyyələrinin əhəmiyyətli dərəcədə azaldığı, ferroportin və transferinin isə artdığı müəyyən edilmişdir. Qeyd edilmişdir ki, hamiləliyin müddəti artdıqca dəmir mübadiləsinin pozulmaları da dərinləşir. Beləliklə, dəmir mübadiləsinin müxtəlif göstəricilərinin kompleks qiymətləndirilməsi hamilə qadınlarda dəmir çatışmazlığı anemiyasının patogenezinin daha dərinədən başa düşülməsinə, həmçinin xəstəliyin erkən diaqnostikasına və uyğun müalicə strategiyalarının hazırlanmasına kömək ola bilər.

Açar sözlər: dəmir, anemiya, hamiləlik, hepsidin, ferroportin**Ключевые слова:** железо, анемия, беременность, гепсидин, ферропортин**Key words:** iron, anemia, pregnancy, hepcidin, ferroportin**БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА
ПРИ ПОВТОРНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ****И.Дж.Шахвердиева¹, З.М.Мамедов², Ф.И.Исламзаде¹, Л.А.Керимова², И.А.Керимова¹,
В.И.Ягубова¹, Л.М.Курбанова³, С.А.Багирова¹, Н.Ф.Лятифова¹, Д.А.Алиева⁴**¹*Кафедра биохимии Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан*²*Кафедра молекулярной биологии и биотехнологий Бакинского государственного университета, Баку, Азербайджан*³*Западный Каспийский университет, Баку, Азербайджан*⁴*Европейская Азербайджанская школа, Баку, Азербайджан*

В статье представлены результаты исследования показателей обмена железа у женщин с анемией в различные trimestры повторной беременности. В рамках исследования проведено определение концентрации сывороточного железа (СЖ), ферропортина, трансферрина, ферритина и гепсидина в крови 39 беременных женщин с повторной беременностью. Контрольную группу составили 19 беременных без признаков анемии. В ходе у женщин с анемией выявлено значительное снижение концентраций СЖ, ферритина и гепсидина, сопровождающееся увеличением уровней ферропортина и трансферрина. Установлено, что нарушения метаболизма железа прогрессируют по мере увеличения срока беременности. Таким образом комплексная оценка показателей обмена железа обеспечивает ценную информацию для углубленного понимания патогенеза железодефицитной анемии у беременных, а также способствует ранней диагностике и разработке адекватных терапевтических стратегий.

Высокая распространенность анемии беременных является чрезвычайно актуальной проблемой медицины. Железодефи-

цитная анемия (ЖДА) является самой распространенной формой среди анемий беременных и составляет около 90%. ЖДА

приводит к неблагоприятным последствиям как для беременной (тяжелое течение беременности, родов, послеродового периода; увеличение частоты преждевременных родов, плацентарной недостаточности; угроза прерывания беременности; инфекционные осложнения), так и для плода (гипотрофия плода). При повторной беременности анемия еще более усугубляется, повышая риск возникновения осложнений, например, в виде гипотиреоза, так как железо необходимо для синтеза гормонов щитовидной железы. А при гипотиреозе снижается уровень эритропоэтина, что ухудшает усвоение железа. Такой порочный круг нередко приводит к когнитивным нарушениям при повторных беременностях. В связи с этим, изучение патогенеза ЖДА у беременных имеет большое значение для разработки новых принципов лечения [1-3]

Вопрос механизма развития ЖДА при беременности остается открытым и не имеет однозначного ответа. Причины могут быть самыми разными, начиная от плохого питания до наследственных заболеваний [5, 6]. Самым распространенным предположением является нарушение равновесия между повышенным расходом железа и его поступлением в организм, в результате чего развиваются железодефицитные состояния различной степени тяжести. При беременности сывороточное железо остается ниже нормальных величин вследствие уменьшения поступления железа в плазму из макрофагов, которые расщепляют гемоглобин (Hb) эритроцитов, а также в результате усиления блока кишечного всасывания [7, 8]

Как известно, гомеостаз железа является уникальным процессом и осуществляется целым рядом белков. Одни белки характеризуются прямым влиянием на обмен железа, другие косвенным, как, например, матриксные металлопротеиназы (ММП). Изменения активности ММП могут увеличивать функциональный дефицит железа, перераспределяя его в депо, что ухудшает обеспечение плода железом; могут способствовать повышению уровня гепсидина, который блокирует ферропортин и т. д. [9]. Основными и прямыми белками-регуляторами обмена железа, обеспечивающими природную защиту организма от самого мощного окислителя – свободной молекулы

железа, являются ферропортин, трансферрин, ферритин, лактоферритин и гепсидин [10].

Ферропортин служит основным трансмембранным транспортером железа из тканей. Он экспортирует железо в плазму из двенадцатиперстной кишки (контроль поглощения), из макрофагов и гепатоцитов (контроль освобождения железа – продукта катаболизма эритроцитов и запаса железа в ферритине), а в плазме железо связывается с трансферрином [10].

Трансферрин относится к β -глобулинам сыворотки, играет важную роль в транспортировке железа из кишечника в депо, к ретикулоцитам и его предшественникам в костном мозге. Синтез этого белка происходит в печени, в соответствии с количеством железа в организме: при уменьшении содержания железа его синтез усиливается. Одна молекула трансферрина может связать два атома железа. На этапе латентного дефицита железа в организме происходит снижение насыщения трансферрина железом [11].

Ферритин – это сложный белковый комплекс, который состоит из трехвалентного железа и протеина – апоферритина; он необходим для накопления и хранения запасов железа, поэтому является главным участником метаболизма железа [12]

Ферритин играет также важную роль в переносе железа в кишечнике и плаценте, т.е. является медиатором при соединении железа с трансферрином и в переносе его от матери к плоду. Функциональное назначение резервного железа заключается в поддержании на постоянном уровне концентрации сывороточного железа. При необходимости оно в виде ферритина быстро высвобождается из депо, связывается с трансферрином и поступает в костный мозг. Истощение запасов железа без явных признаков ЖДА обычно происходит в I триместре беременности, что можно установить путем определения плазменного ферритина, содержание которого находится в равновесии с запасом железа в костном мозге [13,14]

Гепсидин считается основным регулятором обмена железа и ключевым фактором в развитии анемии. Связываясь с ферропортином, он снижает его функциональную активность, в результате чего блокируется

поступление железа из разных клеток и тканей. В энтероците воздействие гепсидина приводит к уменьшению транспорта железа через базолатеральную мембрану и снижению всасывания железа. Кроме этого, гепсидин блокирует высвобождение железа из макрофагов и снижает способность красного костного мозга его усваивать. Недостаточное поступление железа в эритроидные клетки приводит к нарушению их созревания и снижению синтеза гема, поэтому чрезмерное количество гепсидина в организме может привести к развитию анемии [14,15].

Цель работы – изучение некоторых показателей метаболизма железа при ЖДА во время повторной (2-й, 3-й и т.д.) беременности.

Материалы и методы исследования. В данной работе были обследованы 19 беременных женщин с нормальным уровнем Hb в возрасте 18-35 ($24,6 \pm 1,0$) лет и 39 беременных (повторная беременность) с ЖДА в возрасте 19-34 ($26,3 \pm 0,6$) лет. Контрольную группу составили 15 небеременных женщин с нормальным уровнем гемоглобина.

У всех женщин определяли концентрацию сывороточного железа (СЖ) и некоторых белков-регуляторов обмена железа – гемоглобина, ферропортина, трансферрина, ферритина сыворотки и гепсидина.

Содержание сывороточного железа крови определяли колориметрическим методом с помощью набора реактивов “Human” (Германия) на биохимическом анализаторе Stat Fax 1904+ (США).

Измерение концентрации гемоглобина проводилось на гематологическом автоанализаторе «Mythic18». Уровень трансферрина в сыворотке устанавливали методом иммунотурбидиметрии с использованием наборов реагентов “Corma” (Польша). Концентрацию гепсидина и ферропортина определяли с помощью наборов реагентов “Cloud Clone Corp.” (США), а ферритина – реагентов фирмы “Pishtaz teb” (Иран) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 303+ (США). Согласно протоколу ВОЗ, беременные с анемией в течение двух месяцев (конец 2-го начало 3-го триместра) ежедневно принимали 1 таблетку препарата Сорбифер Дурулес (100 мг двухвалентного железа).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием общепринятых параметрических методов с использованием t-критерия Стьюдента. Данные представлены как $M \pm m$ (M – средняя величина показателя, m – ошибка средней). Статистическая обработка данных выполнялась при помощи компьютер-

ных программ «Microsoft Excel XP». Разности между показателями сравниваемых групп считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Концентрация Hb у беременных с анемией (повторная беременность) составила в первом триместре $96,9 \pm 1,6$ г/л, во втором триместре – $91,8 \pm 1,6$ г/л, в третьем триместре – $86,9 \pm 1,7$ г/л, в то время как у беременных без анемии – $113,9 \pm 1,6$ г/л, а в контроле – $122,7 \pm 1,8$ г/л. Диагноз анемии устанавливали на основании рекомендаций ВОЗ при уровне Hb < 110 г/л. Центр контроля заболеваний (США) использует в качестве нижних границ концентрации гемоглобина в I и III триместрах беременности – 110 г/л, во II триместре – 105 г/л. Часто очень трудно определить, обусловлено ли это анемией или гемодилюцией [15].

Концентрация сывороточного железа является важным лабораторным показателем, на основании которого возможно проведение дифференциальной диагностики анемий. В проведенном исследовании у беременных с анемиями в первом триместре уровень сывороточного железа составил $7,13 \pm 0,42$ мкмоль/л, во втором триместре – $7,00 \pm 0,38$ мкмоль/л, в третьем триместре – $5,08 \pm 0,44$ мкмоль/л. Это оказалось в 2,0 раза ($p < 0,001$) в первом и во втором триместре и в 2,8 раза ($p < 0,001$) в третьем триместре ниже соответствующего показателя у беременных без анемии – $14,31 \pm 0,81$ мкмоль/л (контроль – $15,31 \pm 0,62$ мкмоль/л).

Очевидно, что делать выводы о содержании железа в организме лишь по уровню сывороточного железа нельзя. Снижение уровня сывороточного железа наряду со снижением ФС свидетельствует о железодефицитной этиологии анемии.

Концентрация ферритина сыворотки у беременных с железодефицитной анемией была статистически достоверно ниже, чем у беременных без анемии. Так в первом триместре концентрация ферритина сыворотки составила $18,0 \pm 0,9$ нг/мл (в 2,7 раза; $p < 0,001$), во втором триместре – $14,8 \pm 0,6$ нг/мл (в 3,3 раза; $p < 0,001$), в третьем триместре – $6,7 \pm 0,3$ нг/мл (в 7,4 раза; $p < 0,001$). Значительное понижение ферритина сыворотки указывает на наличие

Таблица. Показатели обмена железа при физиологической беременности и анемии беременных (M±m, min-max)

Показатели	Группы				
	Контроль, n=15	Беременность без анемии, n=19	Беременность с анемией, n=39		
			I триместр	II триместр	III триместр
Нб г/л	122,7±1,8 (111,3-135,4)	113,9±1,6* (105-127)	96,9±1,6* (72-116)	91,8±1,6* (69-107)	86,9±1,7 (63-103)
СЖ мкмоль/л	15,31±0,62 (12,1-20,3)	14,31±0,81* (10,6-24,6)	7,13±0,42*^ (2,3-11,7)	7,00±0,38*^ (2,3-11,5)	5,08±0,44*^ (1,0-9,4)
Ферритин нг/мл	55,3±5,2 (23,3-94,2)	49,1±6,1* (12,3-117)	18,0±0,9*^ (9-36)	14,8±0,6*^ (9-28)	6,7±0,3*^ (3-10)
Трансферрин г/л	2,51±0,16 (2,0-4,3)	2,87±0,14* (2-4)	5,51±0,38*^ (1,6-9,2)	10,62±0,60*^ (3,9-17,6)	14,15±0,93*^ (5,3-22,9)
Ферропортин нг/мл	0,25±0,02 (0,16-0,31)	0,26±0,03* (0,09-0,34)	0,65±0,12*^ (0,23-1,44)	0,77±0,12*^ (0,3-1,59)	0,97±0,12*^ (0,3-1,78)
Гепсидин нг/мл	5,10±0,77 (3,4-10,2)	7,16±1,57* (2,2-16,6)	2,12±0,18*^ (0,99-2,84)	2,26±0,27*^ (1,03-3,36)	3,34±0,29*^ (1,74-4,6)

Примечание: * – достоверность различия по сравнению с контролем; ^ – по сравнению с беременными без анемии.

абсолютного дефицита железа у беременных женщин с железодефицитной анемией. Снижение уровня ферритина сыворотки при дефиците железа в организме может быть связано как с недостаточным поступлением железа с пищей, так и с нарушениями его всасывания при патологических изменениях слизистой оболочки тонкой кишки. В условиях воспаления альфа-2-макроглобулин может усиливать связывание и депонирование железа, снижая его доступность для эритропоэза [16].

Результаты наших исследований показали, что уровень трансферрина у беременных с ЖДА в первом триместре увеличивается в 1,9 раза (5,51±0,38 мкг/л; p<0,01), во втором триместре в 3,7 раза (10,62±0,60 мкг/л; p<0,001), а в третьем триместре в 4,9 раза (14,15±0,93 мкг/л; p<0,001) по сравнению с результатами беременных без анемии (2,87±0,14 мкг/л, контроль – 2,51±0,16 мкг/л).

В результате исследования также выявлено значительное снижение уровня гепсидина в сыворотке крови беременных с ЖДА. Средний уровень гепсидина у этих пациенток в первом триместре составил 2,12±0,18 нг/мл (в 3,4 раза; p<0,01), во втором триместре – 2,26 ±0,27 нг/мл (в 3,2

раза; p<0,01), а третьем триместре – 3,34±0,29 нг/мл (в 2,1 раза; p<0,05).

Было отмечено повышение концентрации гепсидина в ходе беременности, особенно в третьем триместре. Это, скорее всего, связано с пероральным применением препаратов железа и резистентностью к проводимой ферротерапии. Увеличение уровня гепсидина в крови может быть также естественной реакцией организма на увеличение кишечного всасывания железа. В этом периоде повышенное содержание этого белка приводит к недостатку железа для синтеза гемоглобина [14,16].

По результатам наших исследований, в сыворотке крови беременных с ЖДА наблюдается значительное повышение содержания ферропортина по сравнению с данными беременных без анемии. В первом триместре уровень ферропортина составил 0,65±0,12 нг/мл (в 2,6 раза; p<0,01), во втором триместре – 0,77±0,12 нг/мл (в 3,0 раза; p<0,01), а в третьем триместре – 0,97±0,12 нг/мл (в 3,8 раза; p<0,001) в то время как у беременных без анемии – 0,26±0,03 нг/мл (контроль – 0,25±0,02 мкг/г). Повышение ферропортина является компенсаторным, и оно приводит к увеличению всасывания железа и усилению высвобождения железа из макрофагов.

Таким образом, выявленные у беременных с анемией нарушения обмена железа (умеренное снижение уровня сывороточного железа, выраженное снижение уровня ферритина и гепсидина в сочетании с повышением концентрации ферропортина) указывают на железодефицитный характер анемии. Снижение уровня железа в крови приводит к снижению его содержания в транспортных формах и его внутриклеточных запасов с последующим снижением уровня гемоглобина, показателей его

содержания в эритроцитах и ответным увеличением синтеза транспортного белка трансферрина. Отметим, что нарушения в обмене железа у беременных усугубляются с возрастанием сроков беременности. Комплексное определение различных показателей обмена железа дает важную информацию не только для понимания патогенеза ЖДА у беременных, но и для ранней диагностики заболевания и назначения правильного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elmore C., Ellis J. Screening, Treatment, and Monitoring of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy and Postpartum // *J Midwifery Womens Health*. 2022;67(3):321-331. doi: 10.1111/jmwh.13370.
2. Georgieff M.K. Iron deficiency in pregnancy // *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):516-524. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.006.
3. Najafova V., Mamedova R. Analysis of iron metabolism and some immune parameters in the dynamics of treatment of children with iron deficiency anemia // *Azerbaijan Medical Journal*, 2023; №1, 86–90. <https://doi.org/10.34921/amj.2023.1.014>
4. Rahimova R.R. Determination of neurodegenerative markers in the blood serum of patients with autoimmune thyroiditis // *Azerbaijan Medical Journal*, 2022, No 1, p.75-80. DOI:10.34921/amj.2022.1.012
5. Ramachandran P. Prevention & management of anaemia in pregnancy: Multi-pronged integrated interventions may pay rich dividends // *Indian J Med Res*. 2021 Jul;154(1):12-15. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_994_20. PMID: 34782524; PMCID: PMC8715698.
6. Rahimova R.R., On the issue of prediction of autoimmune thyroiditis // *Azerbaijan Medical Journal*, 2022, №2, pp. 64–71. DOI: 10.34921/amj.2022.2.010
7. Ataide R., Fielding K., Pasricha S.R., Bennett C. Iron deficiency, pregnancy, and neonatal development // *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;162 Suppl 2:14-22. doi: 10.1002/ijgo.14944.
8. McMahon L. P. Iron deficiency in pregnancy // *Obstetric Medicine*. 2010; 3(1), 17–24.
9. Rahimova R.R., Dashdamirova G.S., Shahverdiyeva I.J., Karimova I.A. Studying the activity of matrix metalloproteinases and antibodies to DNA in patients with autoimmune thyroiditis // *Kazan medical journal*. - 2023. - Vol. 104. - N. 6. P. 851-858. doi: 10.17816/KMJ624114
10. Hansen R., Sejer E.P.F., Holm C., Schroll J.B. Iron supplements in pregnant women with normal iron status: A systematic review and meta-analysis // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(9):1147-1158. doi: 10.1111/aogs.14607.
11. Lopez A., Cacoub P., Macdougall I. C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia // *The Lancet*. 2016; 387(10021), 907–916.
12. Aliyeva P. Vitamin-mineral complex changing depending on the duration of pregnancy in women with iron deficiency anemia // *Azerbaijan Medical Journal*, 2023, (1), 48–51. <https://doi.org/10.34921/amj.2023.1.007>
13. Shahverdiyeva I.J., Islamzada F.I., Aliyev A.N. The level of iron metabolism proteins in anemia of pregnancy // *Azerbaijan Medical Journal*, 2018; №3. C. 64-68
14. Nemeth E., Ganz T. Hepcidin and Iron in Health and Disease // *Annu Rev Med*. 2023;74:261-277. doi: 10.1146/annurev-med-043021-032816.
15. Chibanda Y., Brookes M., Churchill D., Al-Hassi H. The Ferritin, Hepcidin and Cytokines Link in the Diagnoses of Iron Deficiency Anaemia during Pregnancy: A Review // *Int J Mol Sci*. 2023; 28;24(17):13323. doi: 10.3390/ijms241713323.
16. Rahimova R. R., Efendiyev A. M., Shahverdiyeva I. J., Dashdamirova G. S., Kerimova I. A. Determination of the levels and possible associations of alpha2-macroglobulin with autoantibodies in the serum of patients with various forms of autoimmune thyroiditis // *Biomeditsinskaia khimiia*, 2024;70(2), 125–129. <https://doi.org/10.18097/PBMC20247002125>

BIOCHEMICAL MECHANISMS OF IRON METABOLISM IN REPEATED PRECURRENT PREGNANCY

I.J.Shahverdiyeva¹, Z.M.Mammadov², F.I.Islamzada¹, L.A.Karimova², I.A.Karimova¹,
V.I.Yagubova¹, L.M.Gurbanova³, S.A.Bagirova¹, N.F.Latifova¹, D.A.Aliyeva⁴

¹Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

²Department of Molecular Biology and Biotechnology, Baku State University, Baku, Azerbaijan

³Western Caspian University, Baku, Azerbaijan

⁴European Azerbaijan School, Baku, Azerbaijan

Summary. This article presents the findings of a study on iron metabolism indicators in women with anemia during various trimesters of pregnancy. The study involved determining the concentrations of serum iron (SI), ferroportin, transferrin, serum ferritin (SF), and hepcidin in the blood of 39 pregnant women with recurrent pregnancies. The control group consisted of 19 pregnant women without signs of anemia. Analysis revealed a significant decrease in the levels of SI, ferritin, and hepcidin, accompanied by an increase in the levels of ferroportin and transferrin in women diagnosed with anemia. It was noted that iron metabolism disturbances worsen with the progression of pregnancy. Thus, a comprehensive assessment of various indicators of iron metabolism provides crucial information for a deeper understanding of the pathogenesis of iron-deficiency anemia in pregnant women, as well as for the early diagnosis and development of appropriate therapeutic strategies.

Для корреспонденции:

Шахвердиева Илаха Джамшид кызы, Научно-Исследовательская Лаборатория при кафедре Биохимии Азербайджанского Медицинского Университета

E-mail: ilahashahverdiyeva@gmail.com