Jalilova Dildora Murot qizi – assistent, mustaqil izlanuvchi
Shavazi Nargiz Nuraliyevna – t.f.d. dotsent.
Samarqand davlat tibbiyot universiteti (Samarqand, O`zbekiston)

ONA ORGANIZMIDAGI TEMIR TANQISLIK ANEMIYASINING PLATSENTADA FERRAPTOZ JARAYONLARI BILAN BOG‘LIQLIGI

Annotatsiya: *Ushbu maqolada homilador ayollarda temir tanqislik anemiyasining platsentada kechuvchi temir almashinuvi, trofoblastlarda ferritin degradatsiyasi, lipid peroksidlanish (LPO) va ferraptoz jarayonlari bilan o‘zaro bog‘liqligi tahlil qilinadi. Ona organizmidagi antioksidant tizimning sustligi, qalqonsimon bez funksiyasining pasayishi va glutation peroksidaza (GPX4) miqdorining kamayishi kamqonligi bor ona platsentasida oksidlovchi stressni kuchaytiradi, bu esa homila rivojlanishining orqada qolishi va erta tug‘ruq xavfini oshiradi.*

Kalit so`zlar: *trofoblast, ferritin, degradatsiya, lipid peroksidlanish, ferraptoz, antioksidant, Fenton reaksiyasi.*

Жалилова Дилдора Муратовна – ассистент, соискатель
Шавази Наргиз Нуралиевна – д.м.н., доцент
Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан)

СВЯЗЬ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ МАТЕРИНСКОГО ОРГАНИЗМА С ПРОЦЕССАМИ ФЕРРОПТОЗА В ПЛАЦЕНТЕ

Аннотация: *В данной статье анализируется взаимосвязь железодефицитной анемии у беременных женщин с процессами обмена железа в плаценте, деградацией ферритина в трофобластах, липидной пероксидацией (LPO) и механизмами ферроптоза. Ослабление антиоксидантной системы материнского организма, снижение функции щитовидной железы и уменьшение уровня глутатионпероксидазы (GPX4) усиливают оксидативный стресс в плаценте при анемии матери. Это может способствовать задержке внутриутробного развития плода и повышению риска преждевременных родов.*

Ключевые слова: *трофобласт, ферритин, деградация, липидная пероксидация, ферроптоз, антиоксидант, реакция Фентона.*

Muratovna Dildora Jalilova – assistant, independent researcher
Shavazi Nargiz Nuraliyevna – D.M.Sc., associate professor
Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

THE ASSOCIATION BETWEEN MATERNAL IRON DEFICIENCY ANEMIA AND FERROPTOSIS PROCESSES IN THE PLACENTA

Abstract: *This article analyzes the relationship between iron deficiency anemia in pregnant women and placental iron metabolism, ferritin degradation in trophoblasts, lipid peroxidation (LPO), and ferroptosis processes. Weakening of the maternal antioxidant defense system, decreased thyroid function, and reduced levels of glutathione peroxidase (GPX4) increase oxidative stress in the placenta of anemic mothers. This condition may contribute to fetal growth restriction and increase the risk of preterm birth.*

Keywords: *trophoblast, ferritin, degradation, lipid peroxidation, ferroptosis, antioxidant, Fenton reaction.*

Dolzarbligi. Yangi tug‘ilgan chaqaloqlarda gemoglobin va temir miqdori kattalarnikiga nisbatan yuqori bo‘ladi. Bu fiziologik moslashuv homiladorlik davrida kislorod yetishmovchiligi sharoitida homilaning yashab qolishini ta’minlaydi. Temir — gemoglobin, mioglobin, sitoxromlar va ko‘plab fermentlar tarkibiga kiruvchi muhim mikroelement bo‘lib, uning yetishmovchiligi onaning ham, homilaning ham metabolik holatiga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Ona kamqonlik bilan og‘rigan hollarda (ayniqsa temir tanqis anemiyada) onaning qonida feritin darajasi kamayadi. Yangi tug‘ilgan chaqaloqlarda gemoglobin va temir miqdori katta odamlarnikiga nisbatan yuqori bo‘ladi. Bu holat homiladorlik davrida kislorod yetishmovchiligiga moslashish uchun fiziologik ahamiyatga ega. Gemoglobin miqdori: Yangi tug‘ilgan chaqaloqda (1-kunlik): 170–220 g/L (yoki 17–22 g/dL) 1 oylikda: 110–130 g/L gacha tushadi (fiziologik kamayish kuzatiladi). Bu kamayish “fiziologik anemiya” deb ataladi — bu kasallik emas, balki tabiiy jarayon. Temir miqdori: Tug‘ilish paytida: chaqaloq tanasida taxminan 250–300 mg temir bo‘ladi. Bu temir asosan gemoglobinda (taxminan 70%), qolgani esa jigar, taloq va suyak iligida saqlanadi. Muddatida tug‘ilgan chaqaloqlarda temir zaxirasi 4–6 oyga yetadi. Muddatidan oldin tug‘ilgan (vaqtidan ilgari tug‘ilgan) bolalarda esa bu zaxira kamroq bo‘ladi, shuning uchun ularda temir tanqisligi tezroq rivojlanadi.

1-jadval.

Ko‘rsatkich	Tug‘ilgan paytda	1 oylikda
Gemoglobin	170–220 g/L	110–130 g/L
Temir	250–300 mg	Zaxiradan foydalanadi

Chaqaloqning organizmi temirga boy bo‘lishining sababi — bu modda homiladorlik davrida onaning qonidan yo‘ldosh (platsenta) orqali o‘tadi. Agarda ona kamqonlik bilan og`rimagan bo`lsa. Temir manbai — ona qoni. Homila o‘zi temir ishlab chiqara olmaydi, u barcha temirni onaning qonidan oladi. Platsenta (yo‘ldosh) — bu ona va homila o‘rtasidagi “ko‘prik”. U orqali temir, kislorod, ozuqa moddalar va vitaminlar homilaga o‘tadi. Ayniqsa, homiladorlikning oxirgi 3 oyi (III trimestr) da temir o‘tishi eng faol bo‘ladi — aynan shu davrda bola o‘ziga temir zaxirasini to‘plab oladi.2. Nega chaqaloq tanasida temir ko‘p bo`lishini izohlasak, homila bachadonda kislorod yetishmovchi muhitda o‘sadi, chunki onaning qoni orqali keladigan kislorod miqdori kamroq. Shuning uchun bola organizmi bunga moslashadi —u ko‘p miqdorda gemoglobin ishlab chiqaradi (gemoglobin kislorodni tashuvchi oqsil). Gemoglobin tarkibida esa temir (Fe) bor. Shu sababli chaqaloq tug‘ilganda uning qonida gemoglobin ham, temir ham balandroq bo‘ladi. Agar ona homiladorlik paytida temir yetishmovchiligidan aziyat chekkan bo‘lsa (masalan, temir tanqis anemiya),bola temir zaxirasini kam to‘playdi, va bu holat chaqaloqning erta anemiyasiga sabab bo‘ladi. Shu bois homilador ayollarga ko‘pincha temir preparatlari (masalan, ferrous sulfate, maltofer) buyuriladi. Homiladorlikning turli bosqichlarida gemoglobin (Hb) turli organlarda sintez bo‘ladi:

2-jadval.

Homiladorlik davri	Asosiy joy	Qo‘shimcha izoh
1–2 oylik (erta bosqich)	Sariq tana	Eng dastlabki qon hujayralari shu yerda hosil bo‘ladi.
3–6 oylik	Jigar va taloq	Bu davrda gemopoez (qon hosil bo‘lish) faol kechadi.
6 oydan so‘ng (tug‘ilguncha)	Suyak iligi	Asosiy qon hosil qiluvchi organ bo‘lib qoladi.

Yangi tug‘ilgan chaqaloqda gemoglobin asosan suyak iligida sintez qilinadi. U yerda eritrotsitlar (qizil qon tanachalari) ishlab chiqiladi, ularning ichida gemoglobin mavjud bo‘ladi. Kompensatsiya — bu organizmning kislorod yetishmovchiligini qoplashga qaratilgan tabiiy javobi. Homiladorlikda yoki tug‘ilgandan so‘ng bu jarayon quyidagicha kechadi. A) Homiladorlik paytida: Homila bachadonda kislorod kam bo‘lgan muhitda yashaydi. Shuning uchun u ko‘proq gemoglobin ishlab chiqaradi (ya’ni gemoglobin miqdori yuqori bo‘ladi — 170–220 g/L). Bu gemoglobin turi “fetal gemoglobin (HbF)” deyiladi. HbF kislorodni onadan osonroq olib, mustahkam ushlab turadi — bu fiziologik kompensatsiya hisoblanadi. B) Tug‘ilgandan so‘ng: Bola havodan nafas ola boshlaydi → kislorod yetarli bo‘ladi. Endi fetal gemoglobin (HbF) o‘rnini kattalarnikiga o‘xshash HbA egallaydi. Shu davrda (taxminan 2–3 oylikda) gemoglobin darajasi vaqtincha tushadi — bu “fiziologik anemiya” deb ataladi. Ammo organizm suyak iligida yangi eritrotsitlar ishlab chiqarib, bu holatni kompensatsiya qiladi. 3. Umumiy mexanizm (oddiy qilib): Kislorod kam → organizm sezadi. Buyrak eritropoetin gormoni chiqaradi.U suyak iligiga signal beradi → ko‘proq eritrotsitlar ishlab chiqiladi. Natijada gemoglobin ortadi → kislorod tashish yaxshilanadi. Bu — kompensatsiya Feritin va temirning roli Feritin — bu temirni saqlovchi oqsil. U jigar, taloq, suyak iligida bo‘ladi va organizmdagi temir zaxirasini ifodalaydi. Agar onada feritin kamaysa, bu degani — temir zaxirasi tugayapti. Homilaga temir yo‘ldosh (platsenta) orqali o‘tadi. Onaning qonida temir kam bo‘lsa ham, organizm homilani himoya qilish uchun temirni unga o‘tkazishni ustun qiladi. Ya’ni, ona tanasi “avval bolaga, keyin o‘zimga” tamoyili bilan ishlaydi. Shu sababli homilador ayolda temir kamayganda: Onaning o‘zida anemiya kuchayadi, lekin bola bir muddat temirni yetarlicha oladi, chunki ona o‘z zaxirasini unga beradi. Ona organizmidagi o‘zgarishlar (kompensatsiya)Trofoblastlar temirga boy — bu homilaga yetkazish uchun zarur fiziologik xususiyat. Syncytiotrofoblastlar temirga boy bo‘ladi, chunki ular temirni to‘plab, uni homilaga uzatishda asosiy “ombor” va “vositachi” vazifasini bajaradi. Ayniqsa, ferritin bu hujayralarda ko‘p bo‘ladi — bu esa temirni xavfsiz shaklda saqlash imkonini beradi.Ular temirni ona qonidan olib, homilaga yetkazadi. Temir odatda ferritin shaklida saqlanadi va kerak bo‘lganda ferroportin orqali qon oqimiga chiqariladi. 2. Temirning degradatsiyasi (degradatsiyasi / degradatsiyasi):. Biologik nuqtai nazardan bu normal metabolik jarayon hisoblanadi: kerak bo‘lganda temir “chiqariladi”, lekin u yo‘q qilinmaydi — organizm uni qayta ishlatadi. 3. Ona kamqonligi bilan bog‘liqligi agar ona kamqon (masalan, ferritin darajasi past bo‘lsa), trofoblastlar homilaga temir yetkazish uchun o‘z zaxiralarini degradatsiya qiladi va temirni chiqaradi. Shu bilan birga, homilaga temir yetkazilish darajasi biroz kamayadi, chunki ona zaxiralari yetarli emas. Bu kompensator mexanizm sifatida qaraladi: ona kamqon bo‘lsa, placentada temir “chiqarish” jarayoni kuchayadi. Platsentada temir almashinuvi jarayoni. Platsenta homilaga temir yetkazish uchun faol transport mexanizmidan foydalanadi. Temir (Fe^{3+}) ona qonidagi transferrin bilan bog‘langan holda syncyti-

otrofoblast hujayralari tomonidan qabul qilinadi. Jarayon bosqichma-bosqich: Ona qonidagi transferrin–temir kompleksi platsentadagi transferrin retseptorlariga ulanadi. So‘ngra bu kompleks endositoz yo‘li bilan hujayraga kiradi. Endosoma ichida pH pasayishi tufayli temir transferrindan ajraladi. Temir Fe^{2+} shakliga qaytariladi (reduksiya qilinadi) va DMT1 (divalent metal transporter 1) orqali sitoplazmaga o‘tadi. Keyin ferroportin orqali homila tomoni (fetal kapillyar)ga chiqariladi. Homila tomoni temirni hepsidin yoki ceruloplazmin orqali yana Fe^{3+} shakliga aylantiradi va transferrin bilan bog‘laydi.[1]

Agar temir yetishmasa, organizm quyidagicha javob beradi: Eritropoetin ko‘payadi,buyraklar ko‘proq eritropoetin chiqaradi,suyak iligini eritrotsit ishlab chiqarishga undaydi. Dastlabki bosqichda homila onadan olgan temir bilan rivojlanadi. Ammo onaning temir zaxirasi tugasa: Homilada temir yetishmovchiligi yuzaga keladi, Gemoglobin sintezi sekinlashadi, Homila o‘sishdan orqada qolishi yoki kam vazn bilan tug‘ilishi mumkin. Trofoblastlarda temir degradatsiyasi — bu temir mobilizatsiyasi holati. Bu jarayon ona kamqonligi bilan bevosita bog‘liq bo‘lishi mumkin, chunki ona temir zaxiralari yetishmay qolganda trofoblastlar homilaga temir yetkazish uchun o‘z zaxiralarini ishlatadi. Trofoblastlarda temirning degradatsiyasi (mobilizatsiyasi) jarayonida erkin Fe^{2+} ionlari ko‘payadi.[1.] Ma'lumki, lipid peroksidlari hujayralarda uchta asosiy yo'l orqali hosil bo'ladi, ularning har birini amalga oshirish uchun temir kerak:1) fentonning fermentativ bo'lmagan reaktsiyasi natijasida hosil bo'lgan lipid ros. Temir (II) ionlari vodorod peroksid bilan temir (III)ionlariga oksidlanadi: Fe2++H2O2 → Fe3++OH+OH−;

2) ko'p to'yinmagan yog'li kislotalarning (pufa) kislorodlanishi va esterifikatsiyasi natijasida hosil bo'lgan lipid peroksidlari [20, 21, 25,26];

lipidlarning avtooksidatsiyasi paytida temir bilan katalizlangan usulda hosil bo'lgan lipid peroksidlari [21]. Trofoblast va placenta glutation peroksidaza, superoksid dismutaza, katalaza kabi antioksidant fermentlarga ega. Agar bu tizim sust yoki yetarli bo‘lmasa, erkin radikallarni neytrallashtira olmaydi va lipid peroksidlanish kuchayadi. Shuningdek, ona tanasida vitamin E, C va selen yetishmasligi ham LPO xavfini oshiradi. Anemiya (temir yetishmovchiligi)→Trofoblastlarda temir degradatsiyasi → erkin Fe^{2+} hosil bo‘lishi → Fenton reaksiyasi → lipid peroksidlanish →Ferraptoz hujayra o‘lishi yuzaga keladi. Bu holat toqima membranasining bujmayib, o`z faoliyatini yo`qotadi natijada platsenta erta yetiladi yoki homila rivojlanishdan orqada qolib, erta tugruq xavfi ortadi. [5] Bunday holatlarni oldini olish va erta tashxislash uchun homilador ayolni 22-xaftasidan boshlab dopler tekshiruvi, qonda IFA da GPX4 miqdorini(antioksidant tizim) nazoratga olinib, platsentada qon aylanishni yaxshilovchi va antioksidant tizimni mustahkamlash orqali, temir degradatsiyasiga toqimani bardoshliligini oshirish o`ta muhim vazifa sanaladi. Oksidlovchi stress va preeklampsiya: Preeklampsiya — homiladorlikning 2–7% holatlarida uchraydigan xavfli sindrom bo‘lib, arterial bosimning ko‘tarilishi (≥140/90 mmHg), proteinuriya (≥300 mg/24 soat) bilan tavsiflanadi. Bu holat ko‘p organli disfunksiya, miya insultlari, jigar yetishmovchiligi, o‘pka shishi, va qon ivishining buzilishi bilan kechadi. Preeklampsiyada spiral arteriyalarning normal qayta tuzilish jarayoni buziladi. Natijada platsentada gipoksiya va ishemiya-reperfuzion jarayonlar yuz beradi. Bu esa xantin oksidaza faolligining ortishiga, superoksid radikallari hosil bo‘lishiga olib keladi. Bundan tashqari, endoplazmatik retikulum (ER) stressi ham muhim rol o‘ynaydi. U hujayralarda noto‘g‘ri yig‘ilgan oqsillar to‘planishiga, apoptoz jarayonlari faollashishiga va fetal o‘sishning sekinlashishiga sabab bo‘ladi. Shuningdek, angiotenzin II reseptorlariga qarshi antitanachalar, NADPH oksidaza faollashuvi va antiangiogen omillar (sFlt-1) sekretsiyasi ham, ROS ishlab chiqarilishini kuchaytiradi. Natijada — vaskulyar endoteliy shikastlanadi, sitolokinlar, prostaglandinlar, va apoptoz jarayonlari faollashadi, bu esa preeklampsiya klinikasini yuzaga keltiradi. Homiladorlarni temir bilan bog`liq anemiyasini tog`ri davolay olish yani temir preparatlarini oqsil preparatlari bilan birga qo`llash orqali qonda feritin miqdorini barqarorlashtirish eng maqbul usullardan hisoblanadi. Negaki ferrum oqsil bilan birikib to`qimaga tez o`zlashtiriladi. [7,8]

Muddatdan oldingi tug`ruq homiladorlikning 22-haftasidan 37-haftasiga qadar bo`lgan gestatsion davrda homiladorlikning muddatidan oldin to`xtashiga aytiladi. Homilaning gestatsiya muddatini inobatga olib erta tug`ruqni 3ta davrga bo`lamiz 1) 22-27- haftasiga qadar, 2) 28-33-haftasiga qadar, 3) 34-37- haftasiga qadar sodir bo`lgan tug`ruq jarayonlarini inobatga olib, quyidagi sabablar bu jarayonning xatar omili xisoblanadi: ijtimoiy- biologik tashqi ekstrakorporal omillar (alimentar ovqatlanishning qoloqligi, kofeinga boy ichimliklarni haddan ziyod istemol qilish, narkotik xususiyatga ega bo`lgan vositalarni ichish va chekish, ruhiy stress jarayonlar, travmalar, ish faoliyati bilan bog`liq radioaktiv nurlanishlar). Akusherlik -ginekologik anamnez ma`lumotlari (onaning juda yosh ekanligi bunda onalikka jismonan tayyor emasligi yoki yoshi katta tug`uvchi onalar,anamnezidan erta tug`ruqlar kuzatilganligi,ko`p bor tabiy abort kechganligi, ko`p xomilalik,og`irlashgan akusherlik anamnezlari), ekstragenital kasalliklar (qandli diabet, pielonefrit, -miopiya,periferik qon tomirlar varikozi, semizlik, bronxial astma, pnevmaniya, urogenital kasalliklar,virusli kasalliklar), homiladorlik asoratlari (homiladorlar gipertenziyasi, eklampsiya preeklampsiya, yo`ldoshni oldinda joylashuvi,yo`ldoshning erta ko`chishi, fetoplasentar yetishmovchilik,qog`onoq suvining ko`pligi yoki haddan ziyod kamligi, homilani chanoq bilan kelishi,bachadon bo'yni yetishmovchiligi, bachadon malformatsiyasi) [6,7,8,9]. Fetoplasentar yetishmovchilik-bu homila va platsen-

tadan turli xil ekstragenital va ginekologik patologiyalar, shuningdek homiladorlikning asoratlari tufayli rivojlanadigan plasentaning morfofunktsional kasalliklar majmuasi bo`lib, birlamchi yetishmovchilik homiladorlikning dastlabki bosqichlarida (16-18 xafta), platsenta shakllanishi va yuqumli virusli,bakterial kasalliklar, endokrin, yatrogen omillar ta'sirida organogenez bosqichlarida paydo bo'ladi. Ikkilamchi fetoplasentar yetishmovchilik dastlab normal shakllangan platsenta bilan, onalik omillari yoki homiladorlikning asoratlari ta'siri ostida rivojlanadi. [1]. Perinatal kasallanish va homilaning perinatal o'limi fetoplasentar yetishmovchilik tufayli yuzaga keladigan asoratlarga homilaning intrauterin rivojlanishini kechikish sindromi, homilaning o'tkir va surunkali gipoksiyasi, platsentaning erta qarishi, rivojlanmayqolgan homiladorlik kiradi. Platsentatsiya jarayonining buzilishi bilan yuzaga keladigan va platsentaning rivojlanmay qolishiga olib keladigan erta FPY, erta tug'ilishning sabablaridan biridir. Shu sababli, hozirgi vaqtda kasallikning dastlabki, klinikadan oldingi bosqichida fetoplasentar kompleksdagi patologik o'zgarishlarni aniqlashga imkon beradigan zamonaviy diagnostika usullarini ishlab chiqish va klinik amaliyotga joriy etish dolzarbdir. Ferroptoz atamasi 2012 yilda fanga kiritilgan bo`lib, sistin importini inhibe qiluvchi past molekulyar og'irlikdagi erastin tufayli hujayra o'limining shaklini tavsiflash uchun glutationning kamayishi va fosfolipid peroksidaza glutation peroksidaza 4 (GPX4) ning inaktivatsiyasiga olib keladi. GPX4 potentsial toksik lipid gidroperoksidlarini (LOOH) toksik bo'lmaganlarga aylantiradi. [14,15].

3) Ko'pgina tadqiqotchilar ferroptozga uchragan hujayralarda nekrozga o'xshash morfologik o'zgarishlarni topgan, degan fikrga qo'shiladilar [20]. Ushbu xususiyatlarga plazma membranasining yaxlitligini buzish, sitoplazmaning shishishi (onkoz) va sitoplazmatik organellalar, xromatinning o'rtacha kondensatsiyasi kiradi. Ultrastrukturaviy darajada, mitoxondriyal anomaliyalar odatda ferroptoz hujayralarida uchraydi, masalan, kondensatsiya yoki shishish, membrana zichligining oshishi, kristallarning kamayishi yoki yo'qligi va tashqi membrananing yorilishi Temir va lipid peroksidlari ferroptozning ikkita asosiy ishtirokchisidir [24, 25,26]. Lipid peroksidlarining to'planishi, asosan fosfatidiletanolamin-OOH (Fe-OOH) oxir-oqibat ferroptozga olib keladi [17,20], temir esa ferroptozning asosiy regulyatorining katalizatori yoki komponenti bo'lib xizmat qiladi [18]. Shunday qilib, temir xelatatorlari (masalan, deferoksamin) va ba'zi lipofil antioksidantlar (masalan, a-tokoferol) ferroptozning oldini oladi [19]. Bundan tashqari, fentonning temir bilan katalizlangan reaktsiyasi natijasida hosil bo'lgan ros ferroptozning boshlanishiga yordam beradi. GPX4 kofaktori ishtirokida toksik yog ' kislotasi peroksidlarini toksik bo'lmagan yuqori spirtlarga qaytaradi [18,19,25,26]. GPX4 hujayra ichidagi yog ' peroksidlarini yo'q qilish orqali hujayralarni ferroptozdan himoya qiladi. GPX4 qon zardobida kamayishi ferroptozni qo'zg'atadi [5, 11, 21]. 8 ta nukleofil aminokislotalarni o'z ichiga olgan GPX4 hujayradagi elektrofillar bilan reaksiyaga kirishishi mumkin [17,25,26]. Selen GPX4 ning ferroptozga chidamli faolligini saqlab turishi uchun kerak va selenotsisteinni sistein bilan almashtirish hujayralarni ferroptozga sezgir qiladi [17,23,25,26]. GPX4 ning inaktivatsiyasi yoki yo'qligi lipid peroksidlarining to'planishiga olib keladi, bu ferroptotik hujayra o'limining signali sifatida qaraladi. Shunday qilib, GPX4 miqdorining kamayishi ferroptozning muhim bosqichidir. Lipidlar hujayra ichidagi membrana tizimining energiya ta'minoti va tarkibida hal qiluvchi rol o'ynaydi. Fosfolipidlarning (FL) kislorodlanishi (masalan, fosfatidilxolin, kardiolipin) hujayralardagi ferroptozga yordam beradi [17,18,20,21,23]. Fenton reaktsiyasi noorganik kimyoviy reaktsiya bo'lib, tabiatda keng tarqalgan. Yaqinda lipotoksik hujayra o'limining ushbu o'ziga xos shakli insonning ko'plab kasalliklari, jumladan, yurakning ishemik-reperfuzion shikastlanishi, miya shikastlanishi, buyrakning o'tkir shikastlanishi, saraton va astma bilan bog'liqligi aniqlandi. Qizig'i shundaki, ferroptoz bilan bog'liq bo'lgan parametrlar platsenta fiziologiyasi va trofoblastning shikastlanishi bilan bog'liq. Bunday holatlarga platsentaning rivojlanishi paytida gipoksiya-reperfuziya, bachadonning fiziologik qisqarishi yoki platsenta to'shagining patologik o'zgarishi, trofoblastdagi temirning ko'pligi, preeklampsi, homila o'sishining kechikishi va erta tug'ilish kabi asosiy platsenta kasalliklarining patofiziologiyasida lipotoksiklik belgilari, shuningdek glutationning peroksidlanish qobiliyatining pasayishi va lipid peroksidatsiyasining pasayishi kiradi. Platsenta trofoblastlarini ferroptoz shikastlanishidan himoya qilishda glutation peroksidaza-4 rol o`ynaydi. Bizning matnimiz platsenta trofoblastlarini lipotoksik shikastlanishdan himoya qilish vositasi sifatida ferroptozni tartibga solishning yangi imkoniyatlari ustida izlanish olib borilmoqda. Tartibga solinadigan hujayra o'limi ko'plab fiziologik va patologik jarayonlarning asosiy tarkibiy qismidir. Nekrotik hujayra o'limi hujayra membranasi va organellalariga zarar yetkazadigan stressga javoban sodir bo'lishi mumkin.Shuning uchun ferroptozni o'rganish kasallikning patogenezini aniqroq aniqlash va yangi terapevtik vositalar va kasalliklarning oldini olish choralarini ishlab chiqish uchun tadqiqotning asosiy yo'nalishiga aylandi. [18]. Bunday holatni aniqlash qon zardobidagi GPX4 miqdorini aniqlash orqali amalga oshirilib, Ferroptozni oldini olish mumkun. Homiladorlikning turli davrlarida FPY uchun turli xil davolash sxemalari mavjudligiga qaramay, ushbu patologiyani davolash va oldini olishning yanada samarali usullarini izlash davom etmoqda. Arterial gipotenziya homiladorlikning birinchi uch oyligida ko`p kuzatiladi, anemiya holati bu holatni asoratlanishiga sabab bo`ladi: Erta toksikoz (6,1% dan 38,4% gacha), gestoz (ichida) 18,9% - 34,7%, muddatidan oldin tug'ish (6,2% - 20,1%). homiladorlikning keng

tarqalgan asoratlaridan biri bu fetoplasentar yetishmovchilikning erta boshlanishiga ham olip keladi. [9].

Ilmiy ishning maqsadi. Homilador ayollarda temir tanqislik anemiyasining platsentada ferritin degradatsiyasi, lipid peroksidlanish va ferraptoz jarayonlari bilan bog‘liqligini aniqlash, shuningdek, ona organizmida antioksidant tizimning sustligi homila rivojlanishiga, muddatidan oldin tug‘ilish xavfiga qanday ta’sir ko‘rsatishini o‘rganish orqali temir yetishmovchiligi holatlarida ona va homilaga temir yetkazilishini optimallashtirish, feritin darajasini barqarorlashtirish va oksidlovchi stressning salbiy ta’sirini kamaytirishga yo‘naltirilgan profilaktik va terapevtiюk choralarni optimallashtirish.

Materiallar va tadqiqot usullari. Ushbu bo‘limda tadqiqotda ishlatilgan materiallar va qo‘llangan metodlar batafsil tavsiflanadi. Tadqiqot homiladorlikning muddatidan oldin tug‘ilish (MOT) xavfi aniqlangan, FPY xavfi mavjud bo‘lgan homilador ayollarning istiqbolli (prospektiv) qiyosiy tahlilini o‘z ichiga oladi.

Tadqiqotda jami 141 nafar homilador ayol ishtirok etdi va ular quyidagi uch guruhga taqsimlandi:

Asosiy guruh (I-guruh, n=50): MOT xavfi mavjud bo‘lgan FPY bilan homilador ayollar.Standart davo muolajasidan tashqari maxsus davo muolaja olib borilgan.

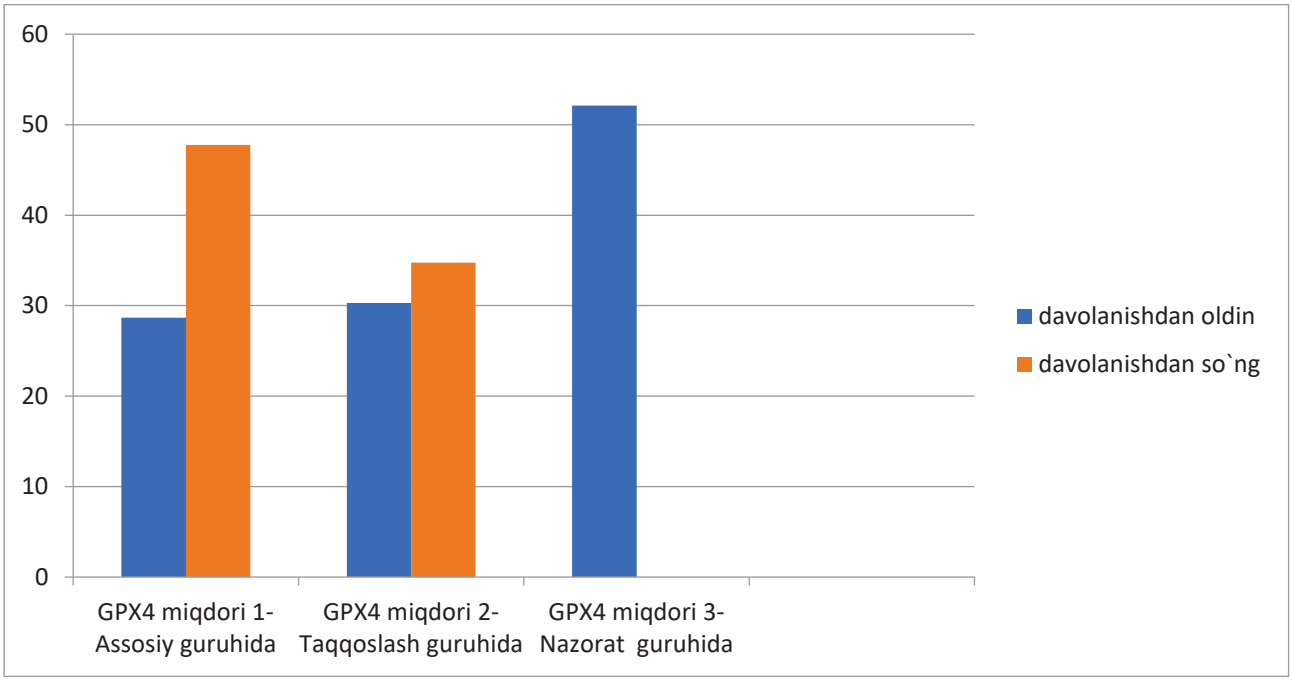
Taqqoslash guruhi (II-guruh, n=51): MOT xavfi mavjud bo‘lgan FPY bilan homilador ayollar.Standart davo muolaja olganlar.

Nazorat guruhi (III-guruh, n=40): Homiladorlik va tug‘ruq jarayoni fiziologik kechgan sog‘lom homiladorlar.Ambulator nazoratda bo`lgan homiladorlar.

Homiladorlardan qon biokimyoviy tahlili,IFA (GPX4) tahlili, Ferritin tahlili,Umumiy qon tahlillari, tug`ruqdan keyin platsenta morfogistologik tekshiruvlari o`tkazildi,

Olingan natijalar. Tadqiqot davomida kamqonlikning o‘rta og‘ir va og‘ir darajasi aniqlangan 101 nafar homilador ayolda qon zardobidagi glutation peroksidaza 4 (GPX4) miqdori immunoferment tahlil (IFA) usuli,biokimyoviy qonda feritin miqdorini aniqlash yordamida baholandi. Tadqiqot ishtirokchilari quyidagicha guruhlarga ajratildi:GPX4 me’yoriy ko‘rsatkichlari yoshga qarab qon zardobidagi GPX4 fermenti miqdori quyidagicha bo‘lishi aniqlangan:11–20 yoshda — 30–70 ng/ml; 21–30 yoshda — 35–80 ng/ml; 31–40 yoshda — 40–85 ng/ml.

GPX4 natijalari quyida 1-rasmda keltirilgan.



1-Rasm. **Glutation Peroksidaza 4 miqdorining guruhlar kesimida natijalari**

GPX4 miqdorining dastlabki natijalari o‘rganilgan ma’lumotlarga ko‘ra,1-guruhda GPX4 miqdori o‘rtacha 28,67±0,91 ng/ml ni tashkil etib, me’yoriy ko‘rsatkichdan 40–45 % past ekani aniqlandi. 2-guruhda bu ko‘rsatkich 30,28±0,90 ng/ml atrofida bo‘lib, me’yor darajasidan 35–40 % past bo‘lgan. 3-guruhda esa GPX4 52,10±2,66 ng/ml diapazonida saqlanib, me’yorga p> 0,05 to‘liq mos kelgan.

Umuman olganda, tadqiqotda ishtirok etgan ayollarning 70–75 % ida GPX4 darajasining me’yordan pastligi qayd etildi. Bu holat antioksidant himoya tizimining susayganini hamda ferraptoz jarayonining faollashish xavfini ko‘rsatadi.

Davolanishdan so‘nggi natijalar:

1-guruh: Davolanishdan oldin GPX4 miqdori 28,67±0,91 ng/ml bo‘lgan, davolanishdan so‘ng esa

47,77±1,59 ng/ml gacha oshdi. Bu 60–77 % yaxshilanishni bildiradi p < 0,001. Qon zardobidagi feritin miqdori davo muolajasiga qadar 6,03±0,19 ng/ml bo`lgan bo`lsa, davo muolajasidan so`ng 9,60±0,48 ng/ml ga o`zgarganligini ekanligini ko`rishimiz mumkun P <0,01.

2-guruh: Dastlabki ko‘rsatkich 30,28±0,90 ng/ml bo‘lgan, davolanishdan keyin 34,74±0,76 ng/ml ga yetdi. Bu natija ferment darajasining me’yorga yaqinlashganini ko‘rsatadi p < 0,001. zardobidagi feritin miqdori davo muolajasiga qadar 6,03±0,17 ng/ml, qon zardobidagi feritin miqdori davo muolajasidan so`ng 8,27±0,25 ekanligini ko`rishimiz mumkun P<0,05.

3-guruh: Nazorat guruhida GPX4 dastlab 52,10±2,66 ng/ml bo‘lgan oralig‘ida saqlanib qolgan. Bu antioksidant barqarorlikning yuqoriligini anglatadi. Umumiy tahlil: Davolashdan so‘ng 1- va 2-guruh bemorlarida GPX4 faolligining oshishi, gemoglobin darajasining ko‘tarilishi va oksidativ stress markerlarining kamayishi kuzatildi. Shu bilan birga, homiladorlarning ko‘pchiligida sub’ektiv ahvolning yaxshilanishi qayd etildi.

3-jadval.

Umumiy qon tahlili natijalariga ko`ra guruhlar kesimida taqsimlanishi

Кўрсаткичлар	Тадқиқот гуруҳлари	Кузатув давомийлиги, сутка		P1	P2
		1-сутка	7-сутка		
Қондаги гемоглабин миқдори	I	85,86±1,01	96,04±1,16	<0,001	<0,001
	II	83,69±0,91	88,92±0,70	<0,05	<0,001
	III	101,45±1,74			
Еритроцитлар	I	3,25±0,08	3,78±0,05	<0,001	<0,001
	II	3,26±0,06	3,48±0,04	>0,05	<0,001
	III	3,79±0,06			
Лейкоцитлар	I	7,74±0,42	5,48±0,17	>0,05	>0,05
	II	7,30±0,26	6,30±0,23	<0,001	<0,001
	III	8,31±0,44			
ЭЧТ	I	15,96±1,26	9,88±0,51	>0,05	<0,01
	II	12,11±0,60	9,00±0,38	<0,001	<0,001
	III	16,80±1,56			

4-jadval.

Qon IFA tahlili natijalariga ko`ra guruhlar kesimida Ferritin tahlili natijalari taqsimlanishi

Қон зардобида	Тадқиқот гуруҳлари	Кузатув давомийлиги		P1	P2
		даво муолажагача булган холат	даво муолажадан кейинги холат		
қондаги феритин миқдори норма 10-140 нг/мл	I	6,03±0,19	9,60±0,48	<0,01	<0,01
	II	6,03±0,17	8,27±0,25	<0,05	<0,01
	III	25,17±6,01			

Natijalar shuni ko‘rsatadiki, GPX4 darajasi antioksidant himoya tizimi holatini baholashda muhim biomarker sifatida qo‘llanilishi mumkin.

5-jadval.

Tug`ruqdan so`ng platsenta morfologik tekshiruvi natijalari

Morfologik tekshiruv guruhlar kesimida	22-27 hafta	28-30 hafta	31-33 hafta	34-36 hafta	37 hafta va undan yuqori
I asosiy guruh (n=40 ayol)	0(0%)	1 (2,5%)	7(17,5%)	13(32,5%)	19(74,5%)
II taqqoslash guruhi (n=41 ayol)	1(2,4%)	3(7,13%)	13(31,7%)	18(43,9%)	6(14,6%)
III nazorat guruhi(n=35 ayol)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	35(100%)

- farqlarning ishonchliligi P <0,05

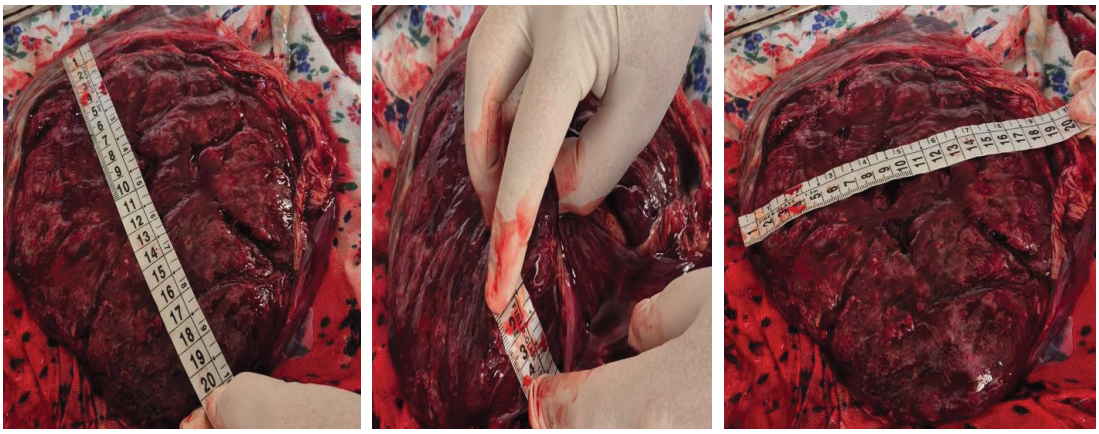
Uchta klinik guruhda gestatsiya muddatiga bog‘liq holda tug‘ruqlar chastotasi tahlil qilinganda quyidagi natijalar aniqlandi: I asosiy guruhda tug‘ruqlarning eng yuqori foizi 37 hafta va undan yuqori muddatda kuzatildi — 74,5%. Bu ko‘rsatkich muddatidan oldingi tug‘ruq xavfida qo‘llanilgan prolongatsion terapiyaning ijobiy dinamikasini ko‘rsatishi mumkin. Shunga qaramay, 34–36 haftalarda tug‘ruqlar 32,5% ni tashkil etgan bo‘lib, bu kech muddatdan oldingi tug‘ruqlarning yuqori ulushini bildiradi. II taqqoslash guruhida tug‘ruqlar ko‘proq 34–36 haftalarda — 43,9% va 31–33 haftalarda — 31,7% hollarda sodir bo‘lgan. Muddatida (37 hafta va undan yuqori) tug‘ruqlar esa 14,6% ni tashkil etgan (1-jadval). Nazorat guruhida barcha ayollar (100%) 37 hafta va undan yuqori muddatda tug‘ruq sodir bo‘lib, bu homiladorlikning fiziologik kechganini aks ettiradi. Shuningdek, biz ayollar yo‘ldoshining o‘lchamini, qalinligi va diametrini o‘rgandik (2-jadvalda, 2-rasmda ko‘rsatilgan)

6-Jadval.

Tug‘ruqlar muddati bo‘yicha platsenta o‘lchamlari (diametri/qalinligi)

Morfologik tekshiruv guruhlar kesimida	22-27 hafta	28-30 hafta	31-33 hafta	34-36 hafta	37 hafta va undan yuqori
I asosiy guruh (n=40 ayol)	13,5 sm / 21 mm	15,0 sm / 23 mm	16,8 sm / 25 mm	18,2 sm / 27 mm	19,5 sm / 29 mm
II taqqoslash guruhi (n=41 ayol)	14,2 sm / 23 mm	15,8 sm / 25 mm	17,5 sm / 27 mm	19,0 sm / 29 mm	20,0 sm / 31 mm
III nazorat guruhi(n=35 ayol)	-	-	-	-	21,0 sm / 34 mm

- farqlarning ishonchliligi P <0,05



2-rasm.

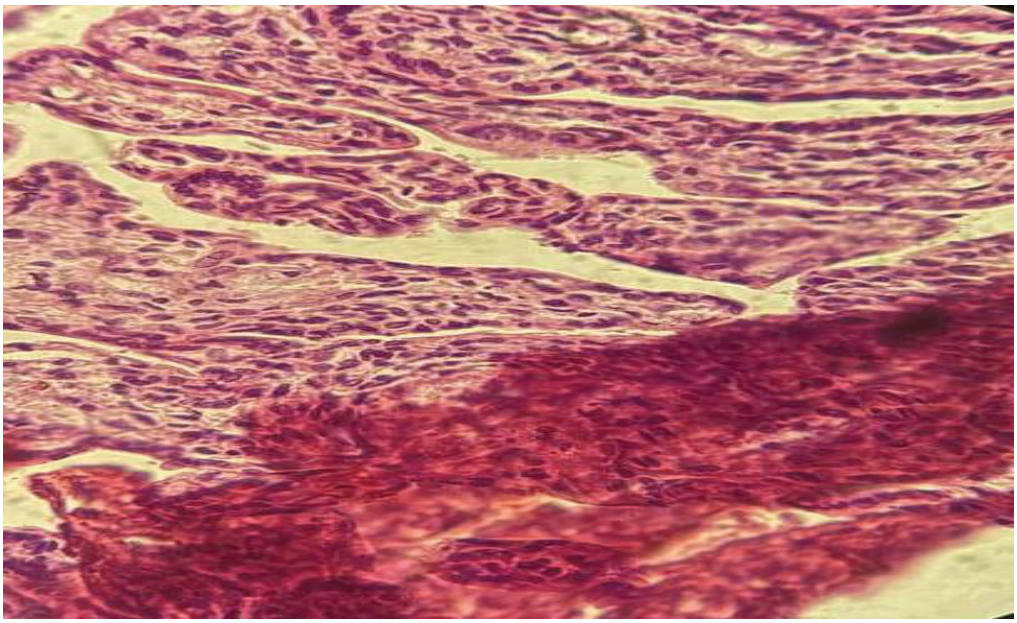
Platsenta ferroptozga xos morfologik o`zgarishlari 7-jadvalda keltirilgan

7-jadval.

Morfologik o’zgarishlar	Guruhlar kesimida		
	I guruh (n=40)	II guruh (n=41)	III guruh(n=35)
Villuslarning dissotsiatsiyalangan yetilishi	12 (30.0%)	21 (51.2%)	1 (2.9%)
Villus sklerozi	6 (15.0%)	8 (19.5%)	-
Villuslararo bo`shliq trombozi	4 (10.0%)	12 (29.3%)	-
O’choqli ishemiya	4 (10.0%)	9 (22.0%)	-
Klasifikatsiya o`choqlari	7 (17.5%)	19 (46.3%)	3 (8.6%)
Psevdoinfarktlar	11 (27.5%)	22 (53.7%)	1 (2.9%)
Gemorragik infarktlar	4 (10.0%)	9 (22.0%)	1 (2.9%)
Lokal trombozlar	4 (10.0%)	11 (26.8%)	-
O’choqli bazal detsiduit	0 (0.0%)	4 (9.8%)	-
Platsentit	0 (0.0%)	3 (7.3%)	-
Terminal villuslarning gipoplaziyasi	6 (15.0%)	9 (22.0%)	-
Kompensator moslashuv reaksiyalari	4 (10.0%)	9 (22.0%)	5 (14.3%)

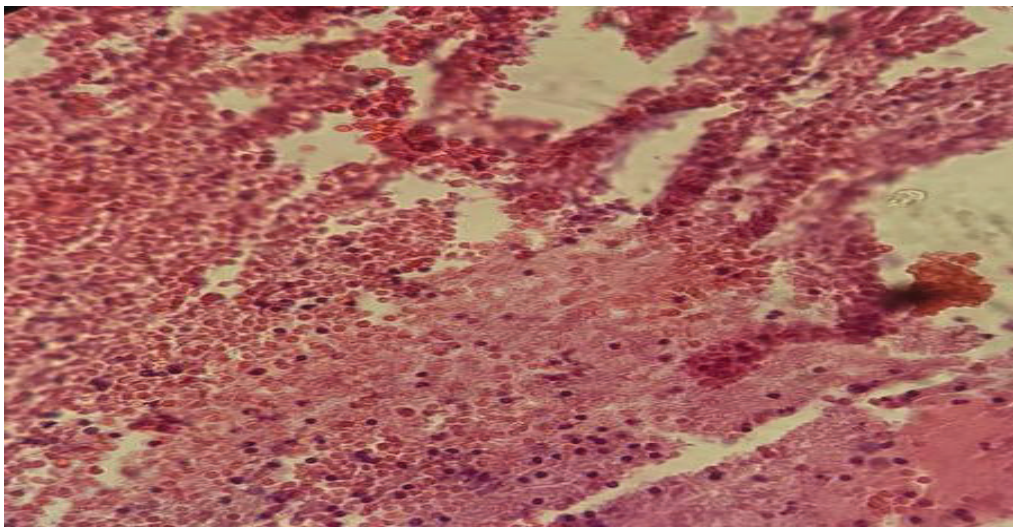
- farqlarning ishonchliligi P <0,05

Platsentar yetishmovchilikga oid morfologik belgilar tez-tez topiladi. Bu, homiladorlikda, erta asoratlar bilan bog‘liq. Ayniqsa, homiladorlikning birinchi yarmida, retroxorion gematoma hosil bo‘lishi bilan to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liq.Bu 4-rasmda keltirilgan.



4-rasm.

4-rasm. G‘afurova G. 23 yosh. I guruh. Tashxis: Homiladorlik II, 34 hafta, tug‘ruq II,. Kech muddatdan oldingi tug‘ruq. Ferroptoz sharoitida platsenta to‘qimasining mikrofotografiyasi. Gematoksilin-eozin (G&E) bilan bo‘yash, ×200 kattalashtirish.



5-rasm.

5-rasmda II guruh bemorlaridan birida muddatdan oldin tug`ruqdan so`ng platsenta morfologik tekshirilganda, platsentaning gistologik mikropreparatida sitoplazmaning yaqqol eozinofilliyasi, mikrosirkulyator buzilishlar, villuslararo bo‘shliqlarning trombozi, piknotik yadrolar hamda ayrim trofoblast elementlarining to‘liq destruksiyasi aniqlanadi.

Davo muolajalari. Platsenta trofoblastlarini ferroptoz shikastlanishidan himoya qilishda glutation peroksidaza-4 rol o`ynaydi. Platsenta trofoblastlarini lipotoksik shikastlanishdan himoya qilish vositasi sifatida ferroptozni tartibga solishning yangi imkoniyatlari ustida izlanish olib borilmoqda.Davolash quyidagi patofiziologik maqsadlarga yo‘naltirildi: Oksidlovchi stressni kamaytirish, platsenta qon aylanishini tiklash, Temir yetishmovchiligini tiklash. 1. Antioksidant terapiya: Oksidlovchi stress kuchaygan, ferritin darajasi past, ehtimoliy GPX4 yetish-

movchiligi mavjud yoki fetoplatsentar yetishmovchilik xavfi bo‘lgan bemorlarda antioksidant terapiya qo‘llanildi. Qo‘llangan antioksidantlar: Selen – 100–200 mkg/kun og‘iz orqali, 30–45 kun davomida (zarurat bo‘lsa, har 2 haftalik davolashdan keyin 2 haftalik tanaffus bilan). Vitamin E (α-tokoferol) – 200–400 mg/kun og‘iz orqali, 4–6 hafta. Omega-3 yog‘ kislotalari – 1000 mg kuniga 2 marta, 1 oy davomida. Ushbu terapiyaning maqsadi:GPX4 fermenti faolligini oshirish, lipid peroksidlanishni kamaytirish, trofoblast hujayralari membranalarini barqarorlashtirish. 2. Uteroplatsentar qon aylanishini optimallashtirish maqsadida L-arginin buyurildi.Terapiya ikki xil rejimda olib borildi:1) Vena ichiga + og‘iz orqali. L-arginin 100 ml vena ichiga 4–5 kun, keyin siropi 10 ml og‘iz orqali kuniga 3 marta 10–14 kun 2) Faqat og‘iz orqali yuborilganda L-arginin siropi 10 ml kuniga 3 marta 1 oy davomida. Agar bachadon mushaklarining kuchli qisqarishi (gipertonus) kuzatilsa, qo‘shimcha ravishda: Magniy + vitamin B6 – 1 tabletka kuniga 3 marta 10–20 kun davomida berildi. Ushbu davolashning maqsadi: L-arginin orqali tomirlarni kengaytirish, bachadon gipertonusini kamaytirish, platsentaga qon orqali kislorod yetkazilishini yaxshilash. **3**. Temir yetishmovchiligini tiklash: Temir dozasi zardob ferritini va gemoglobin miqdoriga qarab belgilandi. Davolash klinik tavsiyalarga muvofiq amalga oshirildi: Ikkinchi trimestrdan boshlab bemorlarga og‘iz orqali temir preparatlari berildi. Fersinol (Fe^{2+}):1 kapsula kuniga 1–2 marta, 2 oy davomida**.** Agar o‘rtacha yoki og‘ir anemiya aniqlansa: temir preparatlari vena ichiga yoki mushak ichiga yuborildi. Shuningdek, aminokislota qo‘llab-quvvatlovchi terapiya**:** Sermin, Aminoven ham qo`llanildi. Bu preparatlar: temirning oqsillar bilan bog‘lanishini tezlashtiradi va feritin hosil bo`lishini rag`batlantiradi. Globin sintezini oshiradi, gemoglobin darajasining tiklanishini tezlashtiradi. Patogenetik asos (Mexanistik tushuntirish) Shunday qilib, ishlab chiqilgan terapevtik algoritm temir – GPX4 – lipid peroksidlanish o‘qini nazorat qilishga qaratilgan. Antioksidant terapiya GPX4 orqali lipid peroksidlarni zararsizlantirishni kuchaytiradi. Temir yetishmovchiligini tiklash, gemoglobin sintezini qo‘llab-quvvatlaydi va ortiqcha erkin temirga bog‘liq oksidlovchi stressni oldini oladi. L-arginin bilan tomirlarni kengaytirish platsenta perfuziyasini yaxshilaydi va ferroptozni kuchaytiruvchi gipoksiya omillarini kamaytiradi**.** Qo‘shimcha tavsiyalar: Selen bilan ta’minlash homiladorlikdan oldin boshlanishi lozim. Ratsionga yog‘da eruvchi vitaminlar (A, D, E, K) ni tabiiy manbalar orqali qo‘shish. Stress, gipoksiya, arterial gipotenziyani oldini olish. Qon aylanish dopplerometriyasi orqali fetoplatsentar oqimni har 3–4 haftada monitoring qilish. Mol Go‘shti, baliq, tuxum, sut maxsulotlari,karam,brokli,gul karam, ismaloq, dukkakliklar, loviya,chia,zig`ir urug`lari, yasmiq, grechka,lavlagi,sabzi,olma,anor, soya,bodom, pista,yong`oq, tegirmon kepakli noni kabi maxsulotlarni kundalik ratsionda doimiy tarzda istemol qilish yuqorida keltirilgan vitaminlarni, aminokislotalarni makro mikro preparatlarni o`rnini bosadi. Tabiiy maxsulotlar havfsizhamdir. Ba`zi homiladorlar toksikoz sababli ishtahadan qoladi va aynan kerakli muddatda foydali maxsulotni istemol qilmay anemiya bilan og`rib asoratlarga duch keladilar. Bunday holatlarda konservativ yo`l bilan yordam beramiz.

Xulosa.

Ferraptozni oldini olish chora tadbirlariga: Temir muvozanatini nazorat qilish orqali temir qo‘shimchalari faqat zaruratga ko‘ra va shaxsiy ehtiyojga asoslangan holda berilishi kerak. Homiladorlikning 12-16 haftasidan oldin qo`llamaslik kerakligini, qo`llaganda temir preparatlari aminokislotalar bilan paralel tarzda berilishi davo muolajasini effektivligini oshirishini inobatga olishimiz kerak. Alimentar yo`l bilan o`zlashtirilgan temir eng foydali feritin bazani hosil qiladi. Serum ferritin darajalari orqali temir holati baholanadi. Antioksidant terapiya Vitamin E, Vitamin C, Selen kabi antioksidantlar ferraptozga qarshi kurashishda muhim rol o‘ynaydi. Bu moddalar lipid perooksidlanishini kamaytiradi va hujayra membranasini himoya qiladi. GPX4 faolligini oshirish: GPX4 – ferraptozga qarshi kurashuvchi asosiy fermentlardan biri. Selen GPX4 faoliyati uchun kofaktor hisoblanadi. Parhez taomlar orqali yoki parenteral yo‘l bilan selen qo‘shilishi mumkin. Lipid modulyatsiyasi: Omega-3 yog‘ kislotalari (masalan, DHA) lipid perooksidlanishini kamaytiradi va platsentani himoya qiladi. Ilg‘or biomarkerlar asosida monitoring: Ferritin, GPX4, malondialdegid (MDA), glutation darajasi – ferraptoz holatini baholash uchun ishlatiladi. Erta tashxis va monitoring orqali fetoplatsentar yetishmovchilik xavfi kamaytirishga erishiladi.. Shundagina trofoblastlarda feritin degidrotatsiyasi bilan bog`liq lipid peroksidlanish yuzaga kelmaydi. Qondagi feritin miqdorini oshirishga erishish mushkul vaziyatlarda platsenta trofoblastlarida peroksidlanishni inaktivatsiya qilish uchun antioksidant terapiya azqotadi. GPX 4 antioksidantlik vazifasini bajaradi. Biz Selen, Omega 3, vitamin E yordamida GPX4 sintezini rag`batlantirishga erishdik. Bu esa fetoplatsentar yetishmovchilikning sabablarini yengishga muhim ahamiyat kasb etadi. Shu bilan birga Fetoplatsentar yetishmovchilik tufayli yuzaga keladigan muddatdan oldingi tug`ruqlar soni kamayishiga erishiladi.

ADABIYOTLAR

1. Yang H. et al. Elabela: negative regulation of ferroptosis in trophoblasts via the ferritinophagy pathway implicated in the pathogenesis of preeclampsia //Cells. – 2022. – T. 12. – №. 1. – C. 99.

2. Beharier O., Kajiwara K., Sadovsky Y. Ferroptosis, trophoblast lipotoxic damage, and adverse pregnancy outcome //Placenta. – 2021. – T. 108. – C. 32-38.

3. Poston L. et al. Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders

//The American journal of clinical nutrition. – 2011. – Т. 94. – №. suppl_6. – С. 1980S-1985S.

4. Hussain T. et al. The role of oxidative stress and antioxidant balance in pregnancy //Mediators of Inflammation. – 2021. – Т. 2021. – №. 1. – С. 9962860.

5. Xu J. et al. Role of ferroptosis in pregnancy related diseases and its therapeutic potential //Frontiers in cell and developmental biology. – 2023. – Т. 11. – С. 1083838.

6. Beharier O., Kajiwara K., Sadovsky Y. Ferroptosis, trophoblast lipotoxic damage, and adverse pregnancy outcome //Placenta. – 2021. – Т. 108. – С. 32-38.

7. Nuraliyevna S. N., Dilshodovna J. M. Morphofunctional structure of the placenta in premature labor //Galaxy international interdisciplinary research journal. – 2022. – Т. 10. – №. 4. – С. 381-384.

8. Dixon S. J. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death //cell. – 2012. – Т. 149. – №. 5. – С. 1060-1072.

9. Yang W. S. et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 //Cell. – 2014. – Т. 156. – №. 1. – С. 317-331.

10. Yang W. S., Stockwell B. R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells //Chemistry & biology. – 2008. – Т. 15. – №. 3. – С. 234-245.

11. Xie Y. et al. Ferroptosis: process and function //Cell Death & Differentiation. – 2016. – Т. 23. – №. 3. – С. 369-379.

12. Yagoda N. et al. RAS–RAF–MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels //Nature. – 2007. – Т. 447. – №. 7146. – С. 865-869.

13. Kagan V. E. et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis //Nature chemical biology. – 2017. – Т. 13. – №. 1. – С. 81-90.

14. Yang W. S. et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2016. – Т. 113. – №. 34. – С. E4966-E4975.

15. Gao M. et al. Role of mitochondria in ferroptosis //Molecular cell. – 2019. – Т. 73. – №. 2. – С. 354-363. e3.

16. 木脇祐子. Glutathione peroxidase 4 overexpression inhibits ROS-induced cell death in diffuse large B-cell lymphoma //(No Title).

17. Ingold I. et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis //Cell. – 2018. – Т. 172. – №. 3. – С. 409-422. e21.

18. Shintoku R. et al. Lipoxygenase-mediated generation of lipid peroxides enhances ferroptosis induced by erastin and RSL3 //Cancer science. – 2017. – Т. 108. – №. 11. – С. 2187-2194.

19. Soupene E., Fyrst H., Kuypers F. A. Mammalian acyl-CoA: lysophosphatidylcholine acyltransferase enzymes //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2008. – Т. 105. – №. 1. – С. 88-93.

20. Kuhn H. et al. Structural biology of mammalian lipoxygenases: enzymatic consequences of targeted alterations of the protein structure //Biochemical and biophysical research communications. – 2005. – Т. 338. – №. 1. – С. 93-101.

21. Massey K. A., Nicolaou A. Lipidomics of polyunsaturated-fatty-acid-derived oxygenated metabolites //Biochemical Society Transactions. – 2011. – Т. 39. – №. 5. – С. 1240-1246.

22. Feng H. et al. Transferrin receptor is a specific ferroptosis marker //Cell reports. – 2020. – Т. 30. – №. 10. – С. 3411-3423. e7.

23. Habib H. M. et al. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators //Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2021. – Т. 136. – С. 111 228.

24. Allouche-Fitoussi D., Breitbart H. The role of zinc in male fertility //International journal of molecular sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 20. – С. 7796.

25. Zhao X. et al. Inhibition of ferroptosis attenuates busulfan-induced oligospermia in mice //Toxicology. – 2020. – Т. 440. – С. 152489.

26. Ou Z. et al. Cigarette smoking is associated with high level of ferroptosis in seminal plasma and affects semen quality //Reproductive Biology and Endocrinology. – 2020. – Т. 18. – №. 1. – С. 55.