

DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-1-419-435

УДК 340.624.41

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ТРАНСФЕРРИНА И УРОВНЯ ЛИМФОЦИТОВ CD71<sup>+</sup>

*В.П. Патракеева, Л.К. Добродеева, Н.П. Гешаевц*

*Трансферрин является важным компонентом роста клеток и метаболических процессов, требующих железа. Повышение экспрессии рецепторов к трансферрину на лимфоцитах обеспечивает их дифференцировку, созревание и активизацию пролиферации. Представляло интерес изучение взаимосвязи уровня трансферрина в периферической крови и уровня лимфоцитов с рецептором к нему.*

***Цель.** Определить характер изменения гематологических показателей периферической крови в зависимости от концентрации трансферрина и уровня лимфоцитов с рецептором к трансферрину – CD71<sup>+</sup>.*

***Материалы и методы.** Проведено обследование 100 практически здоровых человек. Изучена лейкограмма периферической крови (XS-1000i, Sysmex). ИФА определяли концентрации цитокинов (IFN $\gamma$ , IL-10, IL-6, TNF $\alpha$ ). Определение лимфоцитов CD71 проведено на проточном цитометре (Epixs XL). Определены биохимические показатели крови (STAT FAX 3300). Анализ результатов проведён, в зависимости от уровня лимфоцитов с рецептором к трансферрину и концентрации трансферрина в сыворотке крови. Выделены группы с концентрацией лимфоцитов CD71<sup>+</sup> в пределах физиологической нормы –  $< 0,3 \times 10^9$  кл/л и повышенных уровней –  $> 0,5 \times 10^9$  кл/л. В каждой группе выделены подгруппы с нормальным и высоким содержанием трансферрина.*

***Результаты.** Установлено, что повышение концентрации трансферрина в крови связано с сокращением в циркуляции лимфоцитов с рецептором CD71<sup>+</sup> и снижением коэффициента насыщения трансферрина железом. Подобная ситуация может быть связана с повышенным риском формирования вторичного иммунодефицита. На фоне повышенных концентраций трансферрина и увеличения в циркуляции CD71<sup>+</sup> лимфоцитов нарастает концентрация лактата, что отражает усиление процессов тканевой гипоксии.*

**Заключение.** Высокие концентрации трансферрина в периферической крови на фоне снижения насыщения трансферрина железом и усилением тканевой гипоксии повышают риск развития хронических воспалительных процессов и могут быть ассоциированы с формированием вторичного иммунодефицита.

**Ключевые слова:** биохимические показатели крови; трансферрин; железо; рецептор; TfR1; CD71; цитокины; насыщение трансферрина железом

Для цитирования. Патракеева В.П., Добродеева Л.К., Гешавец Н.П. Взаимосвязь изменения гематологических и биохимических показателей периферической крови в зависимости от концентрации трансферрина и уровня лимфоцитов CD71+ // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2022. Т. 14, № 1. С. 419-435. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-1-419-435

## RELATIONSHIP OF CHANGES IN HEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL INDICATORS OF PERIPHERAL BLOOD WITH THE TRANSFERRIN CONCENTRATION AND CD71<sup>+</sup> LYMPHOCYTE COUNT

*V.P. Patrakeeva, L.K. Dobrodeeva, N.P. Geshavec*

*Transferrin is an essential component of cell growth and metabolic processes that require iron. An increase in the expression of transferrin receptors on lymphocytes ensures their differentiation, maturation and activation of proliferation. It was of interest to study the relationship between the level of transferrin in the peripheral blood and the level of lymphocytes with the receptor to it.*

**Purpose.** *To determine the nature of changes in hematological and biochemical parameters of peripheral blood based on the concentration of transferrin and the count of lymphocytes expressing the transferrin receptor CD71<sup>+</sup>.*

**Materials and methods.** *a survey of 100 people aged 20 to 40 years living in the city of Arkhangelsk was carried out. Leukograms were carried out using a XS-1000i hematology analyzer (Sysmex). Enzyme immunoassay was used to measure cytokine concentrations. CD71 lymphocyte counts were carried out by flow cytometry (Epixs XL). A biochemical analyzer (STAT FAX 3300) was used to measure biochemical blood parameters. Analyses of the number of lymphocytes expressing the transferrin receptor and the concentration of transferrin in the blood serum were performed. The number of CD71<sup>+</sup> lymphocytes within the*

physiological norm (less than  $0.3 \times 10^9$  cells/L) and those with increased CD71<sup>+</sup> levels (more than  $0.5 \times 10^9$  cells/L) was identified. Within each group, subgroups with a normal and high transferrin content were identified.

*Results.* It was found that an increase in the concentration of transferrin in the blood is associated with a decrease in the circulation of lymphocytes with the CD71<sup>+</sup> receptor and a decrease in the coefficient of transferrin saturation with iron. This situation may be associated with an increased risk of secondary immunodeficiency. Against the background of increased concentrations of transferrin and an increase in the circulation of CD71<sup>+</sup> lymphocytes, the concentration of lactate increases, which reflects an increase in the processes of tissue hypoxia.

**Conclusion.** High concentrations of transferrin in the peripheral blood against the background of a decrease in the saturation of transferrin with iron and an increase in tissue hypoxia increase the risk of developing chronic inflammatory processes and may be associated with the formation of secondary immunodeficiency.

**Keywords:** biochemical indicators of blood; transferrin; iron; receptor; TfR1; CD71; cytokines; transferrin saturation

**For citation.** Patrakeeva V.P., Dobrodeeva L.K., Geshavec N.P. Relationship of Changes in Hematological and Biochemical Indicators of Peripheral Blood with the Transferrin Concentration and CD71<sup>+</sup> Lymphocyte Count. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2022, vol. 14, no. 1, pp. 419-435. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-1-419-435

Рецептор трансферрина – CD71 экспрессируется фактически на всех клетках организма. В состоянии покоя клетки уровень экспрессии низкий и значительно возрастает при активизации клетки [12, 16]. Трансферрин (Tf) является важным компонентом роста клеток и метаболических процессов, требующих железа, включая синтез ДНК, транспорт электронов, митогенные сигнальные пути, пролиферацию, переход от фазы G1 к фазе S в клеточном цикле, выживаемость клеток и чувствительность к кислороду [10, 14]. CD71 – мультилигандный рецептор, который способен связывать не только трансферрин, но и различные белки, вирусы, лекарственные препараты, используемые при лечении онкологических заболеваний и пр. [6]. Более того, CD71, экспрессируемый на поверхности мезангиальных клеток, функционирует как рецептор IgA и уровень его прямо коррелирует с прогрессированием IgA-нефропатии [11, 18]. На клеточном уровне экспрессия белка рецептора трансферрина координируется с экспрессией белка ферритина посредством взаимодействия белков, чувствительных к

железу, с регуляторным элементом железа на 5'-нетранслируемой области мРНК ферритина и регуляторными элементами железа на 3'-нетранслируемая область мРНК рецептора трансферрина. Экспрессия рецептора трансферрина увеличивается, а экспрессия ферритина снижается при низкой концентрации цитозольного железа [9]. Помимо регуляции трансляции рецептора трансферрина уровнем клеточного железа, транскрипция TfR регулируется кислородным статусом [26]. Гипоксия приводит к стабилизации индуцируемого гипоксией фактора-1 $\alpha$ , основного регулятора транскрипции генов, отвечающих на гипоксию, включая ген рецептора трансферрина [23]. Затем индуцируемый гипоксией фактор-1 $\alpha$  перемещается в ядро, где он связывается с элементом, индуцируемым гипоксией, в промоторной области гена рецептора трансферрина [15]. В исследовании [17] показано, что CD71 и ki-67 (ядерный белок активно пролиферирующих клеток), имеют одинаковый паттерн экспрессии после стимуляции CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток, что позволяет оценивать уровень активации пролиферативной активности клеток по уровню CD71<sup>+</sup>, без внутриклеточного окрашивания белка ki-67. Одновременное повышение уровней CD71<sup>+</sup> и ki-67 доказано также при злокачественных новообразованиях [28]. Таким образом, наличие рецептора к трансферрину на поверхности клетки связано с усилением ее пролиферативной активности. Представляло интерес изучение взаимосвязи уровня трансферрина в периферической крови и уровня лимфоцитов с рецептором к нему.

### **Материалы и методы**

Проведено обследование 100 человек, проживающих в городе Архангельск в возрасте от 20 до 40 лет. Обследуемые были практически здоровы, не имели хронических и/или рецидивирующих заболеваний. Забор крови производился натощак в утренние часы с 8 до 10. Все исследования выполнены с информированного согласия и проведены с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинской декларации и Директивах Европейского сообщества (8/609ЕС). На проведение исследования получено разрешение этической комиссии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол №4 от 7 декабря 2016 г.). Проведено изучение лейкограммы периферической крови на гематологическом анализаторе XS-1000i (Sysmex, Япония). Методом ИФА определяли концентрации цитокинов (IFN $\gamma$ , IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-17F, TNF $\alpha$ ). Определение маркеров дифференцировки лимфоцитов проведено цитохимически. Определение биохимических показателей крови проведе-

но на биохимическом анализаторе STAT FAX 3300 (Awareness Technology, США). Анализ результатов проведён, в зависимости от уровня лимфоцитов с рецептором к трансферрину и концентрации трансферрина в сыворотке крови. Выделены группы с концентрацией лимфоцитов CD71<sup>+</sup> в пределах физиологической нормы – менее  $0,3 \times 10^9$  кл/л и повышенных уровней – более  $0,5 \times 10^9$  кл/л. В каждой группе выделены подгруппы с нормальным и высоким содержанием трансферрина. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10. В связи с тем, что распределение признаков не подчинялось закону нормального распределения (Shapiro-Wilk's), данные представлены в виде медианы, 25- и 75-перцентилей Me (25-75). Множественные сравнения значений (3 группы) проведены с помощью теста Kruskal-Wallis ( $p < 0,05$ ). Парные сравнения – критерий Mann-Whitney ( $p < 0,017$ ).

### Результаты и обсуждение

Установлено, что в группе с высоким уровнем лимфоцитов с рецептором к трансферрину выше общее содержание лейкоцитов, преимущественно за счет лимфоцитов и эозинофилов. При этом повышение концентрации трансферрина в крови ассоциировано со снижением в циркуляции лимфоцитов, независимо от того был ли исходный уровень их в циркуляции в пределах физиологической нормы или превышал ее (таблица 1).

Таблица 1.

**Содержание клеток крови в группах с нормальным и повышенным содержанием лимфоцитов CD71<sup>+</sup>, в зависимости от концентрации трансферрина, Me (25-75)**

Показатель	Концентрация CD71 <sup>+</sup> лимфоцитов в пределах нормы (до $0,3 \times 10^9$ кл/л)		Высокое содержание CD71 <sup>+</sup> лимфоцитов (более $0,5 \times 10^9$ кл/л)	
	Содержание трансферрина в пределах нормы	Высокое содержание трансферрина, более 3,8 г/л	Содержание трансферрина в пределах нормы	Высокое содержание трансферрина, более 3,8 г/л
Трансферрин, г/л	2,01(1,92-2,47)	5,34(3,85-7,27)	2,08(1,86-2,20)	4,50(4,12-6,36)
Лейкоциты, $10^9$ кл/л	5,40(4,40-6,40)	5,30(4,19-6,10)	8,0(6,40-10,5)	6,75(5,52-8,70)
Нейтрофилы, $10^9$ кл/л	3,56(2,55-4,16)	3,71(2,68-4,40)	4,38(3,45-6,27)	3,96(2,70-5,13)
Нейтрофилы, %	64,0(59,0-68,0)	65,3(55,0-73,0)	56,5(53,0-63,0)	57,0(53,0-60,0)
Палочкоядерные, $10^9$ кл/л	0,22(0,12-0,30)	0,14(0,08-0,43)	0,13(0,07-0,29)	0,18(0,13-0,28)
Палочкоядерные, %	3,0(2,0-5,0)	4,0(2,0-7,0)	1,50(1,0-3,5)	3,0(2,0-5,0)
Сегментоядерные, $10^9$ кл/л	3,19(2,46-3,97)	3,25(2,60-4,08)	3,85(3,38-6,14)	3,75(2,65-4,96)

Окончание табл. 1.

Сегментоядерные, %	60,0(56,0-62,0)	62,0(57,0-64,0)	55,5(50,0-61,0)	53,5(50,0-57,0)
Моноциты, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,24(0,16-0,42)	0,34(0,27-0,40)	0,28(0,19-0,50)	0,28(0,14-0,46)
Моноциты, %	5,0(2,0-7,52)	5,0(3,0-6,5)	4,0(3,0-5,0)	3,0(2,0-5,0)
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> кл/л	1,48(1,33-2,00)	1,03(0,90-1,48)	2,92(2,32-3,30)	2,52(2,02-3,05)
Лимфоциты, %	28,0(24,0-33,0)	17,0(12,0-26,0)	35,5(29,0-40,0)	35,0(28,0-38,0)
Эозинофилы, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,10(0,06-0,22)	0,09(0,06-0,21)	0,14(0,08-0,25)	0,15(0,09-0,32)
Эозинофилы, %	2,0(1,0-4,0)	2,15(1,10-3,0)	2,0(1,0-3,0)	2,85(1,0-5,80)

Не установлено различий в коэффициенте насыщения трансферрина железом в зависимости от уровня лимфоцитов с рецептором к трансферрину. Так в группах с концентрацией CD71<sup>+</sup> менее  $0,3 \times 10^9$  кл/л при среднем содержании трансферрина 2,01(1,92-2,47) г/л коэффициент насыщения трансферрина железом составил 26,06%, при повышении уровня трансферрина до 5,34(3,85-7,27) г/л, коэффициент насыщения трансферрина железом составил 10,92%. Аналогичная ситуация складывается в группе с повышенным содержанием CD71<sup>+</sup> лимфоцитов. Так при концентрации CD71<sup>+</sup> более  $0,5 \times 10^9$  кл/л, так при нормальном уровне трансферрина коэффициент насыщения трансферрина железом составил 24,12%, а при высоких его концентрациях – 10,42%. Таким образом, повышение содержания трансферрина в периферической крови происходит при снижении его насыщения железом ниже нормального уровня (от 15 до 50%), что может быть связано с высокой вероятностью формирования хронических воспалительных заболеваний [1, 2, 3, 5, 8].

Повышение уровня трансферрина в крови ассоциируется с более высокими концентрациями свободного рецептора к трансферрину (sTfR). При этом содержание свободного железа в крови значительно не изменяется, что может свидетельствовать об отсутствии связывания со свободным рецептором – sTfR (таблица 2).

sTfR является индикатором поступления железа, доступного для эритропоэза, и маркером функционального пула железа, концентрация ферритина в сыворотке дает информацию о запасах железа [13, 20]. На sTfR не влияет сопутствующее воспаление или повреждение печени [21, 24, 25] Активность эритропоэтина костного мозга и внутриклеточные потребности в железе являются ключевыми регуляторами уровня sTfR. Таким образом, при дефиците железа и состояниях, связанных со стимулированным эритропоэзом, концентрация sTfR увеличивается.

В изучаемых группах было проведено сравнение изменения показателей гемограммы в зависимости от концентрации трансферрина. Нами не установлено достоверных различий в уровне гематологических показателей (таблица 3).

Таблица 2.

**Содержание железа в сыворотке крови в группах с нормальным и повышенным содержанием лимфоцитов CD71<sup>+</sup>, в зависимости от концентрации трансферрина, Me(25-75)**

Показатель	Концентрация CD71 <sup>+</sup> лимфоцитов в пределах нормы (до $0,3 \times 10^9$ кл/л)		Высокое содержание CD71 <sup>+</sup> лимфоцитов (более $0,5 \times 10^9$ кл/л)	
	Содержание трансферрина в пределах нормы (1)	Высокое содержание трансферрина, более 3,8 г/л (2)	Содержание трансферрина в пределах нормы (3)	Высокое содержание трансферрина, более 3,8 г/л (4)
Трансферрин, г/л	2,01(1,92-2,47)	5,34(3,85-7,27)	2,08(1,86-2,20)	4,50(4,12-6,36)
sTfR, мкг/мл	0,76(0,52-1,04)	<b>1,92(0,83-4,35)<sup>p1-2**</sup></b>	0,52(0,44-0,88)	<b>0,84(0,68-1,70)<sup>p3-4**</sup></b>
Железо, мкмоль/л	18,30(14,55-22,65)	16,60(12,0-22,0)	14,17(12,60-23,0)	12,10(6,75-20,45)
Железо связ, мкмоль/л	54,30(49,85-64,35)	58,50(56,10-69,0)	50,35(46,80-59,10)	59,55(51,45-66,15)

Примечание: \*\* – достоверность различий  $p < 0,01$ , \* – достоверность различий  $p < 0,05$ .

Таблица 3.

**Показатели гемограммы в группах с нормальным и повышенным содержанием лимфоцитов CD71<sup>+</sup>, в зависимости от концентрации трансферрина, Me(25-75)**

Показатель	Концентрация CD71 <sup>+</sup> лимфоцитов в пределах нормы (до $0,3 \times 10^9$ кл/л)		Высокое содержание CD71 <sup>+</sup> лимфоцитов (более $0,5 \times 10^9$ кл/л)	
	Содержание трансферрина в пределах нормы	Высокое содержание трансферрина, более 3,8 г/л	Содержание трансферрина в пределах нормы	Высокое содержание трансферрина, более 3,8 г/л
Трансферрин, г/л	2,01(1,92-2,47)	5,34(3,85-7,27)	2,08(1,86-2,20)	4,50(4,12-6,36)
Гемоглобин, г/л	121 (117-127)	126 (122-128)	130,5(120-141)	116,50(100-128)
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,26 (4,09-4,52)	4,19(3,99-4,62)	4,71(4,25-4,92)	4,28(3,89-4,66)
Гематокрит, %	36,80(36,10-38,40)	37,30(35,40-39,10)	39,65(36,40-42,80)	35,35(31,10-38,50)
MCV, фл	85,80(83,00-88,10)	84,80(83,40-90,80)	86,40(83,60-87,90)	82,60(79,90-86,70)
MCH, пг	28,10(26,80-29,00)	29,40(27,70-31,20)	28,75(27,50-28,90)	27,05(25,10-28,80)

Данные о влиянии цитокинов на экспрессию рецептора к трансферрину противоречивы. В экспериментальных условиях *in vitro* показано, что провоспалительные цитокины, такие как TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  снижают экспрессию поверхностных рецепторов трансферрина [7]. Однако, в исследовании [27] показано, что TNF $\alpha$  и IL-1 $\alpha$  участвуют в гомеостазе железа, индуцируя экспрессию рецептора к трансферрину. Обработка клеточных линий макрофагов мыши IFN- $\gamma$  и липополисахаридом приводит к снижению уровня мРНК рецептора трансферрина [19]. На системном уровне в ряде исследований не установлено различий между здоровыми субъектами и пациентами с острым или хроническим воспалением [4, 22]. Однако в других исследованиях сообщалось об увеличении концентрации рецепторов трансферрина во время воспаления, например, при ревматоидном артрите.

Нами установлено, что повышение в периферической крови лимфоцитов с рецептором к трансферрину ассоциируется со снижением уровня IFN $\gamma$ , при возрастании концентраций провоспалительных цитокинов (таблица 4).

Таблица 4.

**Концентрация цитокинов в группах  
с нормальным и повышенным содержанием лимфоцитов  
CD71<sup>+</sup>, Me(25-75)**

	Концентрация CD71 <sup>+</sup> менее 0,3×10 <sup>9</sup> кл/л	Концентрация CD71 <sup>+</sup> более 0,5×10 <sup>9</sup> кл/л
IFN $\gamma$ , пг/мл	12,23(12,82-32,77)	<b>11,59(6,22-16,21)**</b>
IL-4, пг/мл	9,23(6,86-14,11)	8,57(3,06-41,54)
IL-6, пг/мл	5,94(4,85-8,22)	<b>7,70(5,78-21,99)**</b>
TNF $\alpha$ , пг/мл	18,46(14,54-29,99)	<b>22,70(16,71-35,44)**</b>

Примечание: \*\* – достоверность различий  $p < 0,01$ ; \* – достоверность различий  $p < 0,05$ .

Сравнивая содержание цитокинов в группах с повышенным уровнем лимфоцитов CD71<sup>+</sup> установлено значимое снижение концентрации IFN $\gamma$ , ассоциированное с повышенным уровнем трансферрина. В группе обследованных, с содержанием CD71<sup>+</sup> в пределах физиологической нормы и высокой концентрации трансферрина установлено значимое повышение уровня противовоспалительных цитокинов, на фоне снижения концентрации IL-6 и TNF $\alpha$  (таблица 5).



Таблица 5.

**Концентрация цитокинов в группах с нормальным и повышенным содержанием лимфоцитов CD71<sup>+</sup>, в зависимости от концентрации трансферрина, Me(25-75)**

Показатель	Концентрация CD71 <sup>+</sup> лимфоцитов в пределах нормы (до 0,3×10 <sup>9</sup> кл/л)		Высокое содержание CD71 <sup>+</sup> лимфоцитов (более 0,5×10 <sup>9</sup> кл/л)	
	Содержание трансферрина в пределах нормы (1)	Высокое содержание трансферрина, более 3,8 г/л (2)	Содержание трансферрина в пределах нормы (3)	Высокое содержание трансферрина, более 3,8 г/л (4)
Трансферрин, г/л	2,01(1,92-2,47)	5,34(3,85-7,27)	2,08(1,86-2,20)	4,50(4,12-6,36)
IFN $\gamma$ , пг/мл	10,02(19,79-56,37)	<b>14,43(5,85-9,17)<sup>pl-2**</sup></b>	19,81(10,46-19,96)	<b>3,37(1,97-12,45)<sup>pl-4*</sup></b>
IL-4, пг/мл	5,64(2,63-10,59)	<b>12,82(11,08-17,63)<sup>pl-2**</sup></b>	6,18(2,66-10,40)	10,96(3,46-72,67)
IL-6, пг/мл	6,82(4,84-10,28)	<b>5,06(4,86-6,15)<sup>pl-2*</sup></b>	9,46(7,43-26,32)	5,94(4,13-17,65)
TNF $\alpha$ , пг/мл	23,26(17,94-42,83)	<b>13,65(11,58-17,15)<sup>pl-2**</sup></b>	21,17(19,62-32,04)	24,22(13,79-38,83)

Примечание: \*\* – достоверность различий  $p < 0,01$ ; \* – достоверность различий  $p < 0,05$ .

Проведено изучение изменения биохимических показателей. Показано, что повышение уровня трансферрина в крови связано с более высокими уровнями лактата во всех изучаемых группах, что отражает усиление процесса тканевой гипоксии (таблица 6). Не установлено значимых изменений в уровне глюкозы. Концентрация пирувата при повышенном содержании CD71<sup>+</sup> лимфоцитов несколько ниже, чем при нормальном содержании данных клеток. Уровни пирувата во всех группах, независимо от уровня трансферрина, находятся выше референтных границ (41-67 мкмоль/л), что может быть связано с адаптационной перестройкой к высоким широтам, направленных на обеспечение повышенных энергетических и пластических затрат лимфоцитов, при которых происходит усиление гликолиза и глутаминолиза.

Таблица 6.

**Уровни биохимических показателей, в группах с нормальным и повышенным содержанием лимфоцитов CD71<sup>+</sup>, в зависимости от концентрации трансферрина, Me(25-75)**

Показатель	Концентрация CD71 <sup>+</sup> лимфоцитов в пределах нормы (до 0,3×10 <sup>9</sup> кл/л)		Высокое содержание CD71 <sup>+</sup> лимфоцитов (более 0,5×10 <sup>9</sup> кл/л)	
	Содержание трансферрина в пределах нормы (1)	Высокое содержание трансферрина, более 3,8 г/л (2)	Содержание трансферрина в пределах нормы (3)	Высокое содержание трансферрина, более 3,8 г/л (4)
Трансферрин, г/л	2,01(1,92-2,47)	5,34(3,85-7,27)	2,08(1,86-2,20)	4,50(4,12-6,36)

Окончание табл. б.

Глюкоза, ммоль/л	4,36(4,16-4,69)	4,83(4,34-5,24)	4,29(3,96-4,68)	4,43(4,36-4,95)
Лактат, ммоль/л	0,70(0,47-0,85)	<b>0,98(0,79-1,53)<sup>р1-2**</sup></b>	0,93(0,70-1,38)	<b>1,45(0,96-1,67)<sup>р3-4**</sup></b>
Пируват, мкмоль/л	96,33(63,91-126,80)	141,40(93,10-155,20)	78,80(55,17-119,54)	85,30(50,71-137,90)

Примечание: \*\* – достоверность различий  $p < 0,01$ ; \* – достоверность различий  $p < 0,05$ .

### Заключение

Установлено, что повышение концентрации трансферрина в крови ассоциировано со сокращением в циркуляции лимфоцитов с рецептором CD71 и снижением коэффициента насыщения трансферрина железом. На фоне повышенных концентраций трансферрина и увеличения в циркуляции CD71<sup>+</sup> лимфоцитов нарастает концентрация лактата, что отражает усиление тканевой гипоксии. Таким образом, высокие концентрации трансферрина в периферической крови на фоне снижения насыщения трансферрина железом и усилением тканевой гипоксии повышают риск развития хронических воспалительных процессов и могут быть ассоциированы с формированием вторичного иммунодефицита.

*Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН № гос. регистрации АААА-А17-117033010124-7.*

### Список литературы

1. Жданов К.В. Характеристика метаболизма железа у больных хроническим гепатитом С / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, В.С. Чирский, К.В. Козлов, А.В. Шкуро, А.В. Лавров // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009. № 1. С. 10-17.
2. Сахин В.Т. Значение обмена железа, цитокинов в патогенезе анемии у больных ревматологического профиля / В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, М.А. Григорьев и др. // Клиническая медицина. 2020. Т. 98, № 9-10. С. 691-698.
3. Синяков А.А. Показатели некоторых цитокинов у больных хроническим, хроническим атрофическим гастритом на фоне Helicobacter Pylori-инфекции / А.А. Синяков, О.В. Смирнова, Э.В. Каспаров // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2019. Т. 11, № 5-2. С. 124-128. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-5-2-124-128>
4. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status // Clin Chim Acta. 2003. Vol. 329. P. 9-22. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(03\)00005-6](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(03)00005-6)

5. Cacoub P. Using transferrin saturation as a diagnostic criterion for iron deficiency: A systematic review / P. Cacoub, C. Vandewalle, K. Peoc'h // *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019. Vol. 56(8). P. 526-532. <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1653820>
6. Coulon S. Polymeric IgA1 controls erythroblast proliferation and accelerates erythropoiesis recovery in anemia / S. Coulon, M. Dussiot, D. Grapton, [et al.] // *Nat Med*. 2011. Vol. 17(11). P. 1456-1465. <https://doi.org/10.1038/nm.2462>
7. Fahmy M. Modulation of iron metabolism in monocyte cell line U937 by inflammatory cytokines: changes in transferrin uptake, iron handling and ferritin mRNA / M. Fahmy, S.P. Young // *Biochem J*. 1993. Vol. 296 (Pt 1). P. 175-181. <https://doi.org/10.1042/bj2960175>
8. Haehling S. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview / S. von Haehling, N. Ebner, R. Evertz, [et al.] // *ACC Heart Fail*. 2019. Vol. 7(1). P. 36-46. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.07.015>
9. Hentze M.W. Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress / M.W. Hentze, L.C. Kuhn // *Proc Natl Acad Sci*. 1996. Vol. 93(16). P. 8175-8182. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.16.8175>
10. Ivan M. HIF $\alpha$  targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O<sub>2</sub> sensing / M. Ivan, K. Kondo, H. Yang, [et al.] // *Science*. 2001. Vol. 292 (5516). P. 464-468. <https://doi.org/10.1126/science.1059817>
11. Jhee J.H. CD71 mesangial IgA1 receptor and the progression of IgA nephropathy / J.H. Jhee, B.Y. Nam, J.T. Park, [et al.] // *Translational Research*. 2021. Vol. 230. P. 34-43. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.10.007>
12. Khoury S.J. Changes in activated T cells in the blood correlate with disease activity in multiple sclerosis / S.J. Khoury, C.R. Guttmann, E.J. Orav, [et al.] // *Arch. Neurol*. 2000. Vol. 57. P. 1183-1189. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.8.1183>
13. Krawiec P. Soluble transferrin receptor and soluble transferrin receptor/log ferritin index in diagnosis of iron deficiency anemia in pediatric inflammatory bowel disease / P. Krawiec, E. Pac-Kozuchowska // *Digestive and Liver Disease*. 2019. Vol. 51, Is.3. P. 352-357. <https://doi.org/10.1016/j.jld.2018.11.012>
14. Lederman H.M. Deferoxamine: a reversible S-phase inhibitor of human lymphocyte proliferation / H.M. Lederman, A. Cohen, J.W.W. Lee // *Blood*. 1984. Vol. 64 (3). P. 748-753. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V64.3.748.748>
15. Lok C.N. Identification of a hypoxia response element in the transferrin receptor gene / Lok C.N., Ponka P. // *J Biol Chem*. 1999. Vol. 274. P. 24147-24152. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.34.24147>

16. Lyons J.V. The effect of protein expression on cancer cell capture using the Human Transferrin Receptor (CD71) as an affinity ligand / V.J. Lyons, A. Helms, D. Pappas // *Analytica Chimica Acta*. 2019. Vol. 1076. P. 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.05.040>
17. Motamedia M. Correlation of transferrin receptor (CD71) with Ki67 expression on stimulated human and mouse T cells: The kinetics of expression of T cell activation markers / M. Motamedia, L. Xu, S. Elahi // *Journal of Immunological Methods*. 2016. Vol. 437. P. 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2016.08.002>
18. Moura I.C. Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy / I.C. Moura, M.N. Centelles, M. Arcos-Fajardo, [et al.] // *J Exp Med*. 2001. Vol. 194. P. 417-425. <https://doi.org/10.1084/jem.194.4.417>
19. Mulero V. Regulation of iron metabolism in murine J774 macrophages: role of nitric oxide-dependent and -independent pathways following activation with gamma interferon and lipopolysaccharide / Mulero V., Brock J.H. // *Blood*. 1999. Vol. 94. P. 2383-2389. [https://doi.org/10.1182/BLOOD.V94.7.2383.419K20\\_2383\\_2389](https://doi.org/10.1182/BLOOD.V94.7.2383.419K20_2383_2389)
20. Oustamanolakis P. Soluble transferrin receptor-ferritin index in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease: a case-control study / P. Oustamanolakis, I.E. Koutroubakis, I. Messaritakis, [et al.] // *Ann Gastroenterol*. 2011. Vol. 24. P. 108-114.
21. Oustamanolakis P. Soluble transferrin receptor-ferritin index in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease: a case-control study / P. Oustamanolakis, I.E. Koutroubakis, I. Messaritakis, [et al.] // *Ann Gastroenterol*. 2011. Vol. 24. P. 108-114.
22. Pettersson T. Is serum transferrin receptor useful for detecting iron-deficiency in anemic patients with chronic disease? / Pettersson T., Kivivuori S.M., Siimes M.A. // *Br J Haematol*. 1994. Vol. 33. P. 740-744. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/33.8.740>
23. Semenza G.L. HIF-1 and human disease: one highly involved factor / G.L. Semenza // *Genes Dev*. 2000. Vol. 14. P. 1983-1991. <https://doi.org/10.1101/GAD.14.16.1983>
24. Skikne B.S. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index / B.S. Skikne, K. Punnonen, P.H. Caldron, [et al.] // *Am J Hematol*. 2011. Vol. 86. P. 923-927. <https://doi.org/10.1002/ajh.22108>
25. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status / Beguin Y. // *Clin Chim Acta*. 2003. Vol. 329. P. 9-22. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00005-6](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00005-6)

26. Tacchini L. Transferrin receptor induction by hypoxia / L. Tacchini, L. Bianchi, A. Bernelli-Zazzera, [et al.] // *J Biol Chem*. 1999. Vol. 274. P. 24142-24146. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.34.24142>
27. Tsuji Y. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1-alpha regulate transferrin receptor in human diploid fibroblasts. Relationship to the induction of ferritin heavy chain / Y. Tsuji, L. Miller, C. Miller, [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. 1991. Vol. 266, Is. 11. P. 7257-7261.
28. Wei Y.Y. Expression of CD71 on cell proliferation in hematologic malignancy and its correlation with Ki-67 / Y.Y. Wei, X.Z. Zhang, F. Zhang, [et al.] // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2015. Vol. 23. P. 234-240. <https://doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2015.01.044>

### **References**

1. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Chirskiy V.S., Kozlov K.V., Shkuro A.V., Lavrov A.V. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*, 2009, no. 1, pp. 10-17.
2. Sakhin V.T., Kryukov E.V., Grigor'ev M.A. et al. *Klinicheskaya meditsina*, 2020, vol. 98, no. 9-10, pp. 691-698.
3. Sinyakov A.A., Smirnova O.V., Kasparov E.V. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2019, vol. 11, no. 5-2, pp. 124-128. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-5-2-124-128>
4. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta.*, 2003, vol. 329, pp. 9-22. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(03\)00005-6](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(03)00005-6)
5. Cacoub P., Vandewalle C., Peoc'h K. Using transferrin saturation as a diagnostic criterion for iron deficiency: A systematic review. *Crit Rev Clin Lab Sci.*, 2019, vol. 56(8), pp. 526-532. <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1653820>
6. Coulon S., Dussiot M., Grapton D. et al. Polymeric IgA1 controls erythroblast proliferation and accelerates erythropoiesis recovery in anemia. *Nat Med.*, 2011, vol. 17(11), pp. 1456-1465. <https://doi.org/10.1038/nm.2462>
7. Fahmy M., Young S.P. Modulation of iron metabolism in monocyte cell line U937 by inflammatory cytokines: changes in transferrin uptake, iron handling and ferritin mRNA. *Biochem J.*, 1993, vol. 296 (Pt 1), pp. 175-181. <https://doi.org/10.1042/bj2960175>
8. Haehling S., Ebner N., Evertz R. et al. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *ACC Heart Fail.*, 2019, vol. 7(1), pp. 36-46. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.07.015>
9. Hentze M.W., Kuhn L.C. Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress.

- Proc Natl Acad Sci.*, 1996, vol. 93(16), pp. 8175-8182. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.16.8175>
10. Ivan M., Kondo K., Yang H. et al. HIF $\alpha$  targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O<sub>2</sub> sensing. *Science*, 2001, vol. 292 (5516), pp. 464-468. <https://doi.org/10.1126/science.1059817>
  11. Jhee J.H., Nam B.Y., Park J.T. et al. CD71 mesangial IgA1 receptor and the progression of IgA nephropathy. *Translational Research*, 2021, vol. 230, pp. 34-43. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.10.007>
  12. Khoury S.J., Guttmann C.R., Orav E.J. et al. Changes in activated T cells in the blood correlate with disease activity in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.*, 2000, vol. 57, pp. 1183-1189. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.8.1183>
  13. Krawiec P., Pac-Kozuchowska E. Soluble transferrin receptor and soluble transferrin receptor/log ferritin index in diagnosis of iron deficiency anemia in pediatric inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease*, 2019, vol. 51, is.3, pp. 352-357. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.11.012>
  14. Lederman H.M., Cohen A., Lee J.W.W. Deferoxamine: a reversible S-phase inhibitor of human lymphocyte proliferation. *Blood.*, 1984, vol. 64 (3), pp. 748-753. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V64.3.748.748>
  15. Lok C.N., Ponka P. Identification of a hypoxia response element in the transferrin receptor gene. *J Biol Chem.*, 1999, vol. 274, pp. 24147-24152. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.34.24147>
  16. Lyons J.V., Helms A., Pappas D. The effect of protein expression on cancer cell capture using the Human Transferrin Receptor (CD71) as an affinity ligand. *Analytica Chimica Acta*, 2019, vol. 1076, pp. 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.05.040>
  17. Motamedia M., Xu L., Elahi S. Correlation of transferrin receptor (CD71) with Ki67 expression on stimulated human and mouse T cells: The kinetics of expression of T cell activation markers. *Journal of Immunological Methods*, 2016, vol. 437, pp. 43-52. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2016.08.002>
  18. Moura I.C., Centelles M.N., Arcos-Fajardo M. et al. Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy. *J Exp Med.*, 2001, vol. 194, pp. 417-425. <https://doi.org/10.1084/jem.194.4.417>
  19. Mulero V., Brock J.H. Regulation of iron metabolism in murine J774 macrophages: role of nitric oxide-dependent and -independent pathways following activation with gamma interferon and lipopolysaccharide. *Blood*, 1999, vol. 94, pp. 2383-2389. [https://doi.org/10.1182/BLOOD.V94.7.2383.419K20\\_2383\\_2389](https://doi.org/10.1182/BLOOD.V94.7.2383.419K20_2383_2389)
  20. Oustamanolakis P., Koutroubakis I.E., Messaritakis I. et al. Soluble transferrin receptor-ferritin index in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Ann Gastroenterol.*, 2011, vol. 24, pp. 108-114.

21. Oustamanolakis P., Koutroubakis I.E., Messaritakis I. et al. Soluble transferrin receptor-ferritin index in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Ann Gastroenterol.*, 2011, vol. 24, pp. 108-114.
22. Pettersson T., Kivivuori S.M., Siimes M.A. Is serum transferrin receptor useful for detecting iron-deficiency in anemic patients with chronic disease? *Br J Haematol.*, 1994, vol. 33, pp. 740-744. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/33.8.740>
23. Semenza G.L. HIF-1 and human disease: one highly involved factor. *Genes Dev.*, 2000, vol. 14, pp. 1983-1991. <https://doi.org/10.1101/GAD.14.16.1983>
24. Skikne B.S., Punnonen K., Caldron P.H. et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol.*, 2011, vol. 86, pp. 923-927. <https://doi.org/10.1002/ajh.22108>
25. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta.*, 2003, vol. 329, pp. 9-22. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(03\)00005-6](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(03)00005-6)
26. Tacchini L., Bianchi L., Bernelli-Zazzera A. et al. Transferrin receptor induction by hypoxia. *J Biol Chem.*, 1999, vol. 274, pp. 24142-24146. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.34.24142>
27. Tsuji Y., Miller L., Miller C. et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1-alpha regulate transferrin receptor in human diploid fibroblasts. Relationship to the induction of ferritin heavy chain. *Journal of Biological Chemistry*, 1991, vol. 266, is. 11, pp. 7257-7261.
28. Wei Y.Y., Zhang X.Z., Zhang F. et al. Expression of CD71 on cell proliferation in hematologic malignancy and its correlation with Ki-67. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.*, 2015, vol. 23, pp. 234-240. <https://doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2015.01.044>

#### ДАнные ОБ АВТОРАХ

**Патракеева Вероника Павловна**, канд. биол. наук, зав. лабораторией экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Федеральный исследовательский центр комплексного изучения  
Арктики имени акад. Н.П. Лаверова Уральского отделения Рос-  
сийской академии наук  
наб. Северной Двины, 23, г. Архангельск, 1630000, Российская Фе-  
дерация*

*[patrakeewa.veronika@yandex.ru](mailto:patrakeewa.veronika@yandex.ru)*

**Добродеева Лилия Константиновна**, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций  
*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени акад. Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук  
наб. Северной Двины, 23, г. Архангельск, 1630000, Российская Федерация  
dobrodeeva.l@yandex.ru*

**Гешавец Наталья Павловна**, аспирант Института физиологии природных адаптаций  
*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени акад. Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук  
наб. Северной Двины, 23, г. Архангельск, 1630000, Российская Федерация*

#### **DATA ABOUT THE AUTHORS**

**Veronika V. Patrakeeva**, Cand. of Biol. Sc., Head of the Laboratory of Environmental Immunology Institute of Environmental Physiology  
*N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian academy of Science (FECIAR UrB RAS)  
23, Northern Dvina Emb., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation  
patrakeeva.veronika@yandex.ru  
SPIN-code: 9573-1094  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6219-5964>  
ResearcherID: B-7958-2016  
Scopus Author ID: 42962303300*

**Liliya K. Dobrodeeva**, Dr. Sc. (Medicine), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Immunity Regulatory Mechanisms Institute of Environmental Physiology  
*N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian academy of Science (FECIAR UrB RAS)  
23, Northern Dvina Emb., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation*



*dobrodeeva.l@yandex.ru*

*SPIN-code: 4518-6925*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>*

*ResearcherID: J-3753-2018*

*Scopus Author ID: 6603579532*

**Natal'ya P. Geshavec**, Graduate Student, Institute of Environmental Physiology  
*N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural  
Branch of the Russian Academy of Science (FECIAR UrB RAS)  
23, Northern Dvina Emb., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation  
SPIN-code: 2185-5103*

Поступила 09.11.2021

После рецензирования 21.11.2021

Принята 03.12.2021

Received 09.11.2021

Revised 21.11.2021

Accepted 03.12.2021