

proliferation in rat cerebellar slice cultures. *Neuroscience*. 2005; 135: 47-58.

12. Greaves R, Wudy SA, Badoer E. A tale of two steroids: the importance of the androgens DHEA and DHEAS for early neurodevelopment. *The Journal of Steroid biochemistry and Molecular Biology*. 2019 (April); 188: 77-85.

13. Griffin LD, Mellon SH. Biosynthesis of the neurosteroid 3 alpha-hydroxy-4-pregnen-20-one (3 alpha hp), a specific inhibitor of FSH release. *Endocrinology*. 2001; 142: 4617-4622.

14. Grimm I, Miesch A, Geoffroy M. Allopregnanolone and its analog BR 297 rescue neuronal cells from oxidative stress-induced death through bioenergetic improvement. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2017; 1863: 631-642.

15. Joshi S, Rajasekaran K, Williamson J. Neurosteroid-sensitive δ -GABAA receptors: A role in epileptogenesis? *Epilepsia*. 2017; 58:494-504. [PubMed: 28452419]

16. Labombarda F, Pianos A, Liere P. Injury elicited increase in spinal cord neurosteroid content analyzed by gas chromatography mass spectrometry. *Endocrinology*. 2006; 147: 1847-1859.

17. Liu F, Day M, Muniz LC. Activation of estrogen receptor- β regulates hippocampal synaptic plasticity and improves memory. *Nature Neuroscience*. 2015; 11:334-343.

18. McNeela AM, Bernick C, Hines RM. TSPO regulation in reactive gliotic diseases. *Journal of Neuroscience Research*. 2018; 96 (6): 978-988.

19. Meletti S, Lucchi C, Monti G. Decreased allopregnanolone levels in cerebrospinal fluid obtained during status epilepticus. *Epilepsia*. 2017; 58(2): 16-20.

20. Meletti S, Lucchi C, Monti G. Low levels of progesterone and derivatives in cerebrospinal fluid of patients affected by status epilepticus. *Journal of Neurochemistry*. 2018; 147: 275-284.

21. Mellon SH. Neurosteroid regulation of CNS development. *Pharmacology & Therapeutics*. 2007; 116(1): 107-124.

22. Nakahata Y, Yasuda R. Plasticity of spine structure: Local signaling, translation and cytoskeletal reorganization, *Frontiers in Synaptic Neuroscience*. 2018; 10: 29.

23. Qaiser MZ, Dolman DEM, Begley DJ. Uptake and metabolism of sulfated steroids by the blood-brain barrier in the adult male rat. *Journal of Neurochemistry*. 2017; 142: 672-685.

24. Sakamoto H, Ukena K, Tsutsui K. Dendritic spine formation in response to progesterone synthesized de novo in the developing Purkinje cell in rats. *Neuroscience Letters*. 2002; 322: 111-115.

25. Sachidanandan D, Bera AK. Inhibition of

the GABAA Receptor by Sulfated Neurosteroids: A Mechanistic Comparison Study between Pregnenolone Sulfate and Dehydroepiandrosterone Sulfate. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2015 (Aug);56(4):868-877.

26. Trivisano M, Lucchi Ch, Rustichelli C. Reduced steroidogenesis in patients with PC-DH19-female limited epilepsy. *Epilepsia*. 2017; 58(6): 91-95.

27. Tsutsui K, Mellon SH. Neurosteroids in the Brain Neuron: Biosynthesis, Action and Medicinal Impact on Neurodegenerative Disease. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. 2006; 6: 73-82.

28. Tuscher JJ, Fortress AM, Kim J. Regulation of object recognition and object placement by ovarian sex steroid hormones. *Behavioral Brain Research*. 2015; 285: 140-157.

29. Tuscher JJ, Luine V, Frankfurt M. Estradiol-mediated spine changes in the dorsal hippocampus and medial prefrontal cortex of ovariectomized female mice depend on ERK and mTOR activation in the dorsal hippocampus. *Journal of Neuroscience*. 2016; 36:1483-1489.

30. Zheng P. Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: action, mechanism and possible significance. *Progress in Neurobiology*. 2009; 89(2): 134-52.

И.В. Довжикова, И.А. Андриевская, К.К. Петрова

АКТИВНОСТЬ 5'-НУКЛЕОТИДАЗЫ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУС- НОЙ ИНФЕКЦИИ КАК МАРКЕР РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.23

УДК 618.36-06:618.3-
008.6]578.825.12:577.123/-8

Изучалась активность 5'-нуклеотидазы в плаценте от женщин с реактивацией цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции в третьем триместре беременности и преэклампсией. Выявлено повышение интенсивности гистохимической реакции на 5'-нуклеотидазу в синцитиотрофобласте ворсин по сравнению с контрольной группой (без реактивации), свидетельствующее об увеличении активности фермента. Предполагается, что развитию характерных признаков преэклампсии при ЦМВ инфекции во время беременности могло способствовать увеличение активности 5'-нуклеотидазы, которое создавало высокий уровень аденозина.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, плацента, 5'-нуклеотидаза, преэклампсия.

We studied the activity of 5'-nucleotidase in the placenta from women with reactivation of cytomegalovirus (CMV) infection in the third trimester of pregnancy and preeclampsia. An increase in the intensity of the histochemical reaction for 5'-nucleotidase in the villi syncytiotrophoblast was revealed in comparison with the control group (without reactivation), indicating an increase in the enzyme activity. In our opinion, the development of characteristic symptoms of preeclampsia in CMV infection during pregnancy could be facilitated by an increase in 5'-nucleotidase activity, which created a high level of adenosine.

Keywords: cytomegalovirus infection, pregnancy, placenta, 5'-nucleotidase, preeclampsia.

Введение. Фермент 5'-нуклеотидаза впервые был клонирован из плаценты крысы и плаценты человека [21], с 70-80-х гг. XX в. началось активное

изучение его биохимических свойств и локализации, выделение и очистка [14, 20]. Несмотря на это, исследования по роли фермента в репродуктивной системе и патогенезе разнообразных патологических состояний ещё продолжаются. Особенности активности 5'-нуклеотидазы при различных инфекционных процессах практически не изучены.

5'-нуклеотидаза представляет собой фермент, катализирующий фосфорилическое расщепление 5'-нуклеотидов, включая: аденозинмонофосфат (АМФ), цитозинмонофосфат,

уридинмонофосфат, инозинмонофосфат, гауозинмонофосфат, а также никотинамидмононуклеотид и никотинамидадениндинуклеотид (НАД), регулируя тем самым их доступность. Наиболее эффективным субстратом 5'-нуклеотидазы является АМФ, который при этом расщепляется до аденозина. Самые ранние исследования функции нуклеотидов и аденозина в развитии организма обсуждались с точки зрения их роли в качестве источника энергии и составной части других соединений. В настоящее время общепринято, что пурины и пиримидины обладают мощ-

ДОВЖИКОВА Инна Викторовна – д.б.н., в.н.с. ФГБНУ «Дальневосточ. науч. центр физиологии и патологии дыхания», dov_kova100@rambler.ru, ORCID 0000-0001-8938-3594; **АНДРИЕВСКАЯ Ирина Анатольевна** – д.б.н., проф. РАН, зав. лаб. ФГБНУ ДНЦФИПД, ORCID 0000-0003-0212-0201; **ПЕТРОВА Ксения Константиновна** – врач акушер-гинеколог ДНЦ ФПД, ORCID 0000-0002-6763-9744.

ным действием, опосредованным активацией специфических мембранных рецепторов. Аденозин действует как агонист пуриnergических рецепторов P1. Второй тип пуриnergических рецепторов, называемый P2, селективен к АТФ/АДФ [24]. Однако увеличение продукции аденозина может привести к развитию неблагоприятных явлений во время беременности. Поскольку аденозин регулирует образование сосудов, то его высокая концентрация может ингибировать развитие плаценты на ранних сроках [6]. Также известно, что повышенный уровень аденозина вызывает вазоконстрикцию сосудов плаценты [7].

Повышение концентрации аденозина отмечается у женщин с преэклампсией [13,17-19]. Ряд исследователей определили, что увеличение аденозина в плаценте способствовало развитию характерных признаков преэклампсии, включая гипертензию, протеинурию и малый для гестационного возраста плод [6,12,17,19]. Причиной повышения содержания аденозина во время беременности, по мнению специалистов, является увеличение активности фермента 5'-нуклеотидазы в плаценте [12]. Данный плацентарный фермент рассматривается в качестве кандидата маркера образования аденозина в этом органе при преэклампсии [6].

Цель исследования – изучение активности фермента 5'-нуклеотидазы в плаценте при реактивации цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности.

Материалы и методы исследования. Были изучены образцы плацент от 102 женщин, полученные во время родов в срок 37-40 недель. Критериями включения пациенток кроме подписанного согласия на исследование явились: в первую группу (37 случаев) – наличие лабораторно подтвержденной реактивации хронической ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности, возраст от 18 до 37 лет; во вторую группу (35 случаев) – лабораторно подтвержденная реактивация хронической ЦМВ инфекции и диагноз преэклампсии средней тяжести (МКБ O14,0) в третьем триместре, возраст от 18 до 37 лет; в группу контроля (30 случаев) – отсутствие реактивации хронической ЦМВ инфекции во время беременности, возраст от 18 до 37 лет.

Критериями исключения из обеих групп были: обострение любых экстрагенитальных и инфекционных заболеваний, кроме ЦМВ инфекции, первичная ЦМВ инфекция, возраст до 18

лет и старше 37 лет, курение, употребление алкоголя или наркотических средств, отсутствие информированного добровольного согласия.

Были применены лабораторные методы: ПЦР на аппарате ДТ-96 с использованием набора НПО ДНК-технология (Россия) для диагностики ДНК ЦМВ в материале из соскобов с буккального эпителия, сыворотки крови и мочи; ИФА на аппарате спектрофотометр «Stat-Fax 2100» (США) с использованием набора ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) в сыворотке крови для диагностики формы (острой, хронической, первичной) ЦМВ процесса.

Оценка степени тяжести преэклампсии производилась на основании клинических рекомендаций (протокола лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации 07.06.2016. №15-4/10/2-3483.

Для гистохимической локализации активности 5'-нуклеотидазы использовали метод с образованием фосфата свинца Вахштейна и Мейзеля [3] в небольшой модификации. Ферментативную реакцию проводили на криostatных срезах ткани в течение 30 мин при 37°C в 50 мМ трис-малеатном буфере (pH 7,4) с добавлением 5 мМ $MnCl_2$, 2 мМ $Pb(NO_3)_2$ и 2,5 мМ левамизола в качестве ингибитора активности щелочной фосфатазы и в присутствии 1 мМ АМФ в качестве субстрата. Контроль инкубировали в среде без субстрата. Реакцию выявляли в присутствии 1% Na_2S . Затем образцы помещали в глицериновый гель, анализировали и фотографировали под световым микроскопом Meiji Techno (Япония). Микропрепараты изучались при помощи программы Scion Image (США) по изложенному в наших предыдущих работах методу [2].

Результаты исследования обрабатывали статистически с помощью компьютерной программы «Statistica 10.0» после выявления нормальности распределения по тестам Лиллиефорса и Колмогорова-Смирнова с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. На микропрепаратах плаценты была установлена активность 5'-нуклеотидазы в плазматической мембране синцитиотрофобласта (рис. 1). В строме ворсин активность фермента не выявлялась. В контрольных срезах, инкубированных в среде без субстрата, активность фермента не определялась (рис. 2). Ряд

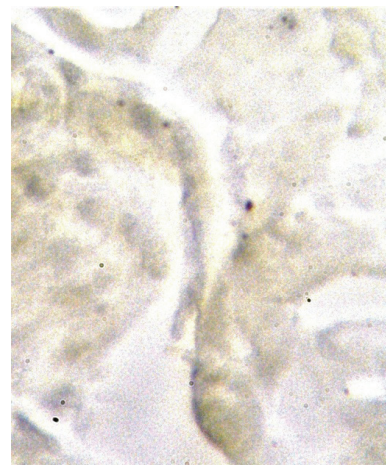


Рис. 1. Плацента из группы контроля. Темно-коричневые отложения на микрофотографиях соответствуют активности 5'-нуклеотидазы в синцитиотрофобласте. Увеличение 15×40.

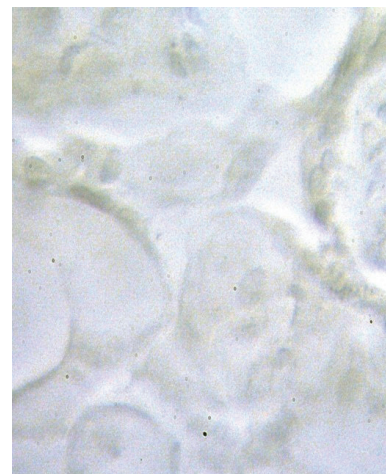


Рис. 2. Отсутствие активности 5'-нуклеотидазы в синцитиотрофобласте в контрольных срезах плаценты. Увеличение 15×40.

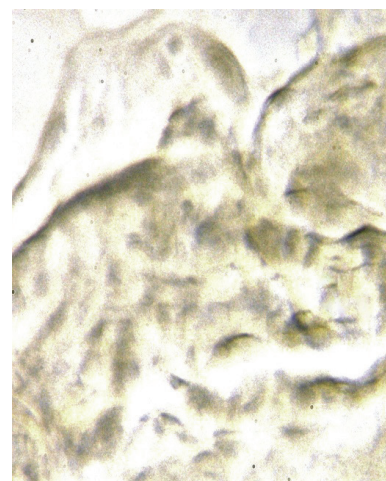


Рис. 3. Плацента из группы с реактивацией ЦМВ инфекции. Активность 5'-нуклеотидазы больше по сравнению с группой контроля. Увеличение 15×40.

специалистов предполагают, что 5'-нуклеотидаза участвует в регуляции микроциркуляции крови в плаценте [23].

Образующийся в результате реакции аденозин может избирательно модулировать рост, пролиферацию, миграцию, инвазию и дифференцирование клеток во время эмбрионального развития, регулировать метаболизм плода [6,7]. Предполагается его важная роль в ангиогенезе и васкулогенезе плода и плаценты. Исследования *in vitro* показали, что данный нуклеозид в физиологических условиях стимулирует значительную выработку проангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов и мембраносвязанная fms-подобная тирозинкиназа-1, и одновременно ингибирует антиангиогенные факторы – растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1 [11]. Функциональные свойства аденозина включают регуляцию сосудистого тонуса и транспорта питательных веществ [16].

При реактивации ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности было обнаружено увеличение активности гистохимической реакции на 5'-нуклеотидазу (рис. 3). Цитофотометрический показатель в синцитиотрофобласте плацент первой группы возрос до $37,4 \pm 2,23$ усл. ед. по сравнению с группой контроля ($29,2 \pm 2,55$ усл. ед., $p < 0,05$). Активность реакции, таким образом, увеличивалась на 25%. Наши данные согласуются с исследованиями *in vitro*, описывающими повышенную экспрессию и ферментативную активность 5'-нуклеотидазы в инфицированных ЦМВ эндотелиальных клетках по сравнению с неинфицированными клетками [10]. Наиболее выраженные изменения были отмечены в материале второй группы исследования. Цитофотометрический показатель повышался почти на 40% ($p < 0,001$) по сравнению с данными контрольной группы и составил $42,2 \pm 2,99$ усл. ед.

Механизмы, приводящие к повышению активности 5'-нуклеотидазы в плаценте, мало изучены. Известно, что фермент активируется в условиях гипоксии, при наличии ряда провоспалительных факторов (ФНО α , ИЛ-1 β , интерфероны, простагландин Е), а также ослаблении энергетического обеспечения [8]. Ранее во время активной ЦМВ инфекции в период беременности было выявлено повышение содержания ИФ-1 α [5], TNF- α , ИЛ-1 β [1,22] и снижение интенсивности энергетического обмена [4]. Мы считаем, что реактивация ЦМВ процесса, способствующая формированию условий ги-

поксии и воспаления, приводила к увеличению активности 5'-нуклеотидазы в синцитиотрофобласте ворсин плаценты, и к образованию большого количества аденозина. Его высокий уровень, как предполагается, компенсирует негативное влияние воспалительных компонентов, истощение энергетического обеспечения, и противодействует прогрессированию дальнейших осложнений [7]. Однако длительное увеличение экспрессии 5'-нуклеотидазы может приводить к истощению пула внеклеточных нуклеотидов, локальному образованию аденозина, активации соответствующих пуринергических рецепторов и индукции признаков преэклампсии, которая является одним из самых серьезных осложнений беременности, в том числе ассоциированной с ЦМВ инфекцией [9,15].

Заключение. Выявлено достоверное повышение интенсивности гистохимической реакции на 5'-нуклеотидазу в синцитиотрофобласте ворсин плаценты, свидетельствующее об увеличении активности фермента при реактивации ЦМВ инфекции во время беременности. Значительное повышение интенсивности работы фермента в плаценте отмечалось в тех случаях, если реактивация ЦМВ процесса сопровождалась преэклампсией. Таким образом, увеличение активности 5'-нуклеотидазы, по нашему мнению, могло создавать высокий уровень аденозина, что способствовало развитию характерных признаков преэклампсии при ЦМВ инфекции во время беременности. В качестве причины развития данного явления мы предполагаем сформировавшиеся в результате обострения инфекционного процесса гипоксию, воспаление и снижение энергетического обеспечения.

Литература

1. Гориков И.Н. Изменение системного воспалительного ответа у женщин в третьем триместре беременности, осложненной обострением цитомегаловирусной инфекции / И.Н. Гориков // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2020. – Вып. 77. – С. 56-62. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-56-62
2. Gorikov I.N. Changes in the systemic inflammatory response in women in the third trimester of pregnancy complicated by exacerbation of cytomegalovirus infection / I.N. Gorikov // Bulletin physiology and pathology of respiration. – 2020. – Is. 77. – P. 56-62. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-56-62
3. Довжикова И.В. Нарушение гормонообразовательных процессов в плаценте при беременности, осложненной обострением герпес-вирусной инфекции / И.В. Довжикова // Якутский медицинский журнал. – 2009. – №1 (25). – С. 41-44.
4. Dovzhikova I.V. Infringement of hormonogenesis processes in the placenta at the pregnancy complicated by herpetic infection exacerbation / I.V. Dovzhikova // Yakut Medical Journal. – 2009. – №1 (25). – P. 41-44.
5. Лойда З. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы: пер. с англ. / З. Лойда, Р. Госсрай, Т. Шиблер. – М.: Мир, 1982. – 272 с.
6. Lojda Z., Gossrau R., Schiebeler T.H. Enzyme histochemistry: a laboratory manual. – Moscow: Mir, 1982. – 272 p.
7. Луценко М.Т. Энергетический обмен в плаценте и роль нарушений в развитии плацентарной недостаточности при обострении цитомегаловирусной инфекции / М.Т. Луценко, И.А. Андриевская, И.В. Довжикова // Вестник РАМН. – 2016. – Т. 71, №3. – С. 177-182. DOI: 10.15690/vramn534
8. Lucenko M.T. Energy metabolism in the placenta and the role of disturbances in the development of placental insufficiency at an exacerbation of cytomegalovirus infection / M.T. Lucenko, I.A. Andrievskaja, I.V. Dovzhikova // Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2016. – Vol. 71, №3. – P. 177-182. DOI: 10.15690/vramn534
9. Метод определения формирования угрозы выкидыша эмбриона на первом триместре гестации при действии цитомегаловирусной инфекции в период обострения на фактор, индуцируемый гипоксией: пат. 2620565 Российская Федерация / М.Т. Луценко, И.А. Андриевская; заявитель и патентообладатель ФГБНУ "Дальневосточ. научный центр физиологии и патологии дыхания". – № 2016131707; заявл. 01.08.2016; опубл. 26.05.2017, Бюл. № 15.
10. Patent 2620565 of the Russian Federation. A method for determining the formation of a threat of miscarriage of an embryo in the first trimester of gestation under the action of cytomegalovirus infection during an exacerbation on a factor induced by hypoxia / M.T. Lucenko, I.A. Andrievskaja; applicant and patent holder of Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration"; declared in 01.08.2016; 26.05.2017, Bul. N. 15.
11. Adenosine and preeclampsia / R. Salsoso, M. Farías, J. Gutiérrez [et al.] // Mol. Aspects Med. – 2017. – Vol. 55. – P. 126-139. doi: 10.1016/j.mam.2016.12.003.
12. Burnstock G. Purinergic signalling in the reproductive system in health and disease / G. Burnstock // Purinergic Signal. – 2014. – Vol. 10, №1. – P. 57-87. doi: 10.1007/s11302-013-9399-7.
13. CD39 and CD73 in immunity and inflammation / L. Antonielli, P. Pacher, E.S. Vizi [et al.] // Trends Mol. Med. – 2013. – Vol. 19, №6. – P. 355-367. doi: 10.1016/j.molmed.2013.03.005.
14. Cytomegalovirus infection and risk of preeclampsia: A metaanalysis of observational studies / Z. Geraili, S.M. Riahi, S. Khani [et al.] // Caspian J. Intern. Med. – 2018. – Vol.9, №3. – P. 211-219. doi: 10.22088/cjim.9.3.211
15. Cytomegalovirus infection increases the expression and activity of ecto-ATPase (CD39) and ecto-5'-nucleotidase (CD73) on endothelial cells / A.M. Kas-Deelen, W.W. Bakker, P. Olinga [et al.] // FEBS Lett. – 2001. – Vol. 491, №1-2. – P. 21-25. doi: 10.1016/s0014-5793(01)02085-3.
16. Danger signals from ATP and adenosine in pregnancy and preeclampsia / F. Spaans, P. de Vos, W.W. Bakker [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 63, №6. – P. 1154-1160. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03240.
17. Elevated placental adenosine signaling contributes to the pathogenesis of preeclampsia / T. Iriyama, K. Sun, N.F. Parchim [et al.] // Circu-

lation. – 2015. – Vol. 131, №8. – P. 730-741. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013740.

13. Espinoza J. High fetal plasma adenosine concentration: a role for the fetus in preeclampsia? / J. Espinoza, A.F. Espinoza, G.G. Power // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205, № 5. – P. 485.e24-7. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.034.

14. Fox I.H. Purine catabolism in man: characterization of placental microsomal 5'-nucleotidase / I.H. Fox, P.J. Marchant // *Can. J. Biochem.* – 1976. – Vol. 54, №5. – P. 462-469. doi: 10.1139/o76-066. PMID: 6135.

15. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature / M. Nourollahpour Shiadeh, Z. Behboodi Moghadam, I. Adam [et al.] // *Infection.* – 2017. – Vol. 45, №5. – P. 589-600. doi: 10.1007/s15010-017-1031-2

16. Human placental adenosine receptor expression is elevated in preeclampsia and hypoxia increases expression of the A2A receptor / F. von Versen-Höynck, A. Rajakumar, S.A. Bainbridge

[et al.] // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30, №5. – P. 434-442. doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.004.

17. Impaired adenosine-mediated angiogenesis in preeclampsia: potential implications for fetal programming / C. Escudero, J.M. Roberts, L. Myatt [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 134. doi: 10.3389/fphar.2014.00134.

18. Increased plasma adenosine concentrations and the severity of preeclampsia / Y. Yoneyama, S. Suzuki, R. Sawa [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 100, №6. – P. 1266-1270. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02247-0.

19. Liu H. Beneficial and detrimental role of adenosine signaling in diseases and therapy / H. Liu, Y. Xia // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2015. – Vol. 119, №10. – P. 1173-1182. doi: 10.1152/jap-physiol.00350.2015.

20. Maguire M.H. Human placental 5'-nucleotidase: purification and properties / M.H. Maguire, T.P. Krishnakantha, D.M. Aronson // *Placenta.* – 1984. – Vol. 5, № 1. – P. 21-39. doi: 10.1016/s0143-4004(84)80046-6.

21. Primary structure of human placental

5'-nucleotidase and identification of the glycolipid anchor in the mature form / Y. Misumi, S. Ogata, K. Ohkubo [et al.] // *Eur. J. Biochem.* 1990. – Vol. 191, №3. – P. 563-569. doi: 10.1111/j.1432-1033.1990.tb19158.x.

22. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection / I.A. Andrievskaya, I.V. Dovzhikova, N.A. Ishutina [et al.] // *Am. J. Respir. Care Med.* – 2019. – Vol. 199. – P. A6173. doi: 10.1164/ajrcm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173

23. Ultracytochemical localizations of adenosine nucleotidase activities in the human term placenta, with special reference to 5'-nucleotidase activity / S. Matsubara, T. Tamada, K. Kurahashi [et al.] // *Acta Histochem. Cytochem.* – 1987. – Vol. 20. – P. 409-419.

24. Yegutkin G.G. Adenosine metabolism in the vascular system / G.G. Yegutkin // *Biochem. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 187. – P. 114373. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114373.

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.24

УДК 612.11+612.12

В.П. Патракеева, Е.В. Контиевская

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ РЕЦЕПТОРА ТРАНСФЕРРИНА TfR1

В обзоре литературы представлены современные данные о функциональной роли рецептора трансферрина TfR1. Обобщены сведения о значимости данного рецептора в функционировании различных клеток организма, показана разнообразная роль данного рецептора в зависимости от типа клеток и стадии их активации.

Ключевые слова: рецептор, трансферрин, TfR1, CD71, железо, эритроциты, лимфоциты, ферроптоз, онкология.

The article presents modern data on the functional role of the transferrin receptor - TfR1. The information on the significance of this receptor in the functioning of various cells of the body is generalized, and the diverse role of this receptor depending on the type of cells and the stage of their activation is shown.

Keywords: receptor, transferrin, TfR1, CD71, iron, erythrocytes, lymphocytes, ferroptosis, oncology.

Рецептор трансферрина (TfR1) CD71 экспрессируется фактически на всех клетках организма. Он является мультилигандным рецептором, который способен связывать и переносить в клетку не только трансферрин, но также различные белки, вирусы, химиотерапевтические препараты, бактериальные токсины, токсины растений, ДНК, олигонуклеотиды, короткую ингибирующую РНК (siRNA) и ферменты [4, 11, 32, 40, 47]. Наиболее сильно TfR1 экспрессируется на синцитиотрофобластах плаценты, миоцитах, базальных кератиноцитах, гепатоцитах, эндокринной поджелудочной железе, сперматоцитах и незрелых эритроидных клетках, ретикулоцитах, гепатоцитах, эндотелиальных клетках гематоэнцефалического барьера [30, 41].

Трансферрин является важным компонентом роста клеток и метаболических процессов, требующих железа, включая синтез ДНК, чувствительность к кислороду и переход от фазы G1 к фазе S в клеточном цикле, транспорт электронов, митогенные сигнальные пути и, в свою очередь, пролиферацию и выживаемость клеток [10, 12, 23]. Следовательно, быстрорастущим клеткам для роста требуется больше железа и активно пролиферирующие клетки имеют гораздо более высокий уровень экспрессии CD71, чем клетки, находящиеся в покое [33]. В исследовании [36] показано, что CD71 и ki-67 (ядерный белок активно пролиферирующих клеток) имеют одинаковый паттерн экспрессии после стимуляции CD4+ и CD8+ клеток, что позволяет оценивать уровень активации пролиферативной активности клеток по уровню CD71+, без внутриклеточного окрашивания белка ki-67. Одновременное повышение уровней CD71+ и ki-67 доказано также при злокачественных новообразованиях [19]. Трансферрин принадле-

жит к эндогенным сигнальным белкам, называемым аларминами. Во время инвазии патогенов алармины появляются в результате распада клеток и последующего высвобождения ферментов, которые расщепляют белки, такие как трансферрин, на фрагменты [38, 46]. На клеточном уровне экспрессия белка рецептора трансферрина взаимосвязана 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 TfR1 увеличивается, а экспрессия ферритина снижается при низкой концентрации цитозольного железа, повышение уровня цитозольного железа оказывает противоположное влияние [22]. Регуляция экспрессии TfR1 обеспечивается не только уровнем внутриклеточного железа, но и в значительной степени кислородным статусом клетки, наличием активных