

10. Epithelial/mesenchymal heterogeneity of high-grade serous ovarian carcinoma samples correlates with miRNA let-7 levels and predicts tumor growth and metastasis / Chirshv E., Hojo N., Bertucci A., [et al.] // *Molecular oncology*. 2020; 14: 2796–2813. DOI: 10.1002/1878-0261.12762.

11. Revising the WHO classification: female genital tract tumours / Cree I.A., White V.A., In-dave B.I., [et al.] // *Histopathology*. 2020; 76:151-156. DOI: 10.1111/his.13977.

12. Patient-derived xenograft models of epithelial ovarian cancer for preclinical studies / Heo, E.J., Cho, Y.J., Cho, W.C., [et al.] // *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2017; 49: 915. DOI: 10.4143/crt.2016.322.

13. Karakashev S., Zhang R. G. Mouse models of epithelial ovarian cancer for preclinical studies. *Zoological Research*. 2021: 1-8 . DOI: 10.24272/zj.issn.2095-8137.2020.382

14. Tumor xenograft animal models for esophageal squamous cell carcinoma / Lee N.P., Chan C.M., Tung L.N., [et al.] // *Journal of biomedical science*. 2018; 25: 66.

15. Preclinical assessment of the VEGFR inhibitor axitinib as a therapeutic agent for epithelial ovarian cancer / Paik E.S., Kim T.H., Cho Y.J., [et al.] // *Scientific reports*. 2020;10:1-9. DOI: 10.1038/s41598-020-61871-w.

К.О. Пашинская, А.В. Самодова, Л.К. Добродеева

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ ТРАНСФЕРРИНА, ЭРИТРОЦИТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ У ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РФ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.05

УДК 613.11:[577.151.45]:612.017.1

Изучена взаимосвязь содержания трансферрина, эритроцитов с функциональной активностью лейкоцитов периферической венозной крови у жителей Европейского Севера РФ. Установлено, что у 49,21% обследованных лиц содержание трансферрина увеличивается на фоне снижения уровня количества клеток с мембранным рецептором к трансферрину (CD71+), что отражает известные конкурирующие взаимоотношения рецептора, уровня его шеддинга и субстрата (транспорта). Увеличение содержания трансферрина ассоциировано с повышением концентрации циркулирующих иммунных комплексов IgG в 44,21% случаев. При увеличении концентрации трансферрина в крови в 27,95% снижается содержание тромбоцитов и в 24,08% - концентрация гемоглобина, преимущественно у мужчин с увеличением возраста. У 8,06 % обследованных лиц повышение уровня трансферрина взаимосвязано с увеличением концентрации реагинов. В 5,12 % случаев повышение содержания трансферрина ассоциировано с активизацией клеточно-опосредованной цитотоксичности, которая поддерживается преимущественно провоспалительным цитокином IL-6. Не установлено взаимосвязи увеличения транспортного белка с концентрацией IL-10.

Ключевые слова: трансферрин, эритроциты, гемоглобин, лимфоциты, цитокины, иммуноглобулин E, циркулирующие иммунные комплексы.

The relationship between the content of transferrin and erythrocytes and the functional activity of leukocytes of peripheral venous blood in residents of the European North of the Russian Federation have been studied. It was found that in 49.21% of the examined individuals the content of transferrin increases against the background of a decrease in the level of the number of cells with a membrane receptor for transferrin (CD71+), which reflects the known competing relationships of the receptor, the level of its shedding and substrate (transport). An increase in transferrin content is associated with an increase in the concentration of circulating IgG immune complexes in 44.21% of cases. With an increase in the concentration of transferrin in the blood in 27.95%, the content of platelets decreases and in 24.08% - the concentration of hemoglobin, mainly in men with increasing age. In 8.06% of the examined individuals, an increase in the level of transferrin is interrelated with an increase in the concentration of reagins. In 5.12% of cases, an increase in the transferrin content is associated with the activation of cell-mediated cytotoxicity, which is mainly supported by the pro-inflammatory cytokine IL-6. The relationship between the increase in transport protein and IL-10 concentration has not been established.

Keywords: transferrin, erythrocytes, hemoglobin, lymphocytes, cytokines, immunoglobulin E, circulating immune complexes.

Введение. Функции железотранспортного белка не ограничиваются участием в гомеостазе железа [5]. В физиологических условиях референсный диапазон содержания трансферрина в сыворотке крови составляет 170–340 мг/дл, в кровотоке находится в состоянии апо-, моно-, или бижеле-

зистого трансферрина [15], период полураспада составляет 8-12 дней [4]. В норме трансферрин насыщен железом на 20–30% [14, 16], следовательно, железосвязывающая способность используется всего на 1/3. Железотранспортный белок при частичной насыщенности, являясь компонентом антиоксидантной системы, связывает железо плазмы крови и предохраняет клетки от нарушения структур клеточных мембран, снижения энергообеспечения клеток при усилении процессов перекисного окисления липидов [7]. Помимо этого, железо связывается в комплексы с альбуминами, низкомолекулярными органическими соединениями, образуя пул нетрансферрин-связанного железа [18, 19]. Содержание

железосвязывающего белка взаимосвязано с содержанием клеток с мембранным рецептором к трансферрину [3, 11]. Кроме этого, при связывании с рецепторами на поверхности клеток трансферрин участвует в транспорте металлов: Zn, Co, Ga, Al. Стоит принимать во внимание, что содержание транспортных белков у жителей Севера колеблется в широких пределах в связи с выраженной фотопериодичностью и напряженностью геомагнитного поля [2, 8].

Цель исследования – установить взаимосвязь содержания трансферрина, эритроцитов с функциональной активностью лейкоцитов периферической венозной крови у жителей Европейского Севера РФ.

Институт физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА им. акад. Н.П. Лаверова УрО РАН, г. Архангельск: **ПАШИНСКАЯ Ксения Олеговна** – аспирант 2 года обучения, м.н.с., nefksu@mail.ru, **САМОДОВА Анна Васильевна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., annapoletaeva2008@yandex.ru, **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., гл.н.с., директор, dobrodeevalk@mail.ru.

Материал и методы. Проанализированы иммунологические результаты преаналитического и аналитического этапов обследования 765 людей, включая 553 женщин в возрасте 18-89 лет и 212 мужчин в возрасте 18-84 лет, проживающих в г. Архангельске, обратившихся в Центр профессиональной диагностики «Биолам». Критериями включения являются проживание обследованных лиц в г. Архангельске и добровольное согласие на обследование.

Все этапы клинического лабораторного обследования были выполнены медицинскими работниками лаборатории центра «Биолам»: инструктаж по правилам подготовки к лабораторному исследованию, взятие биоматериала и его предварительная обработка, применение аналитической технологии с использованием соответствующих реагентов и оборудования, получение результатов обследования. Клинико-диагностическая интерпретация результатов обследования, выявление факторов риска и причин заболевания, формирование протоколов рекомендаций осуществлялись д.м.н., профессором, иммунологом Л.К. Добродеевой. Результаты обследования, протоколы рекомендаций хранятся у лечащего врача с соблюдением требований законодательства Российской Федерации по защите конфиденциальной информации и персональных данных. Перед проведением лабораторного обследования все добровольцы были информированы о возможности использования результатов обследования в исследовательских целях сотрудниками Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦ-КИА УрО РАН с сохранением конфиденциальности результатов.

Была сформирована база данных, включающая данные добровольца: дата рождения, дата обследования, возраст, пол и показатели иммунного фона. Комплекс иммунологического исследования включал изучение гемограммы (количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, общее содержание гемоглобина в крови, лейкограмма с 5-компонентной дифференциацией лейкоцитов), фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови в мазках крови, окрашенных по методу Романовского-Гимза. Методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы Beckman Coulter (США) реактивами «Immunotech a Beckman Coulter Company» (Франция) из-

учены фенотипы лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD10+, CD16+, CD71+, CD95+). Содержание трансферрина, иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE) и цитокинов (TNF- α , INF- γ , IL-6, IL-10) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Реакции оценивали с помощью фотометра Multiskan MS (Labsystems, Финляндия) и автоматического иммуноферментного анализатора «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Германия). Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов определяли стандартным методом преципитации с использованием 3,5%; 4%; 7,5% ПЭГ-6000.

Первоначальный анализ результатов обследования проводился на основе формирования групп сравнения в зависимости от пола и возраста (18-50 лет и 50-89 лет относительно медианного значения возраста). Уровень трансферрина является стабильной величиной с менее выраженными различиями по полу и возрасту [12], поэтому дальнейший анализ результатов обследования проводился случайным образом на основе статистического анализа концентрации трансферрина в выборке, с последующим формированием групп сравнения на основе распределения количественных значений относительно референсного диапазона (170-340 мг/дл): 1-я группа

– содержание трансферрина ниже референсного предела содержания <170 мг/дл (n=68), 2-я группа – уровень содержания трансферрина в пределах 170-340 мг/дл (n=441), 3-я группа – содержание трансферрина выше референсного предела содержания >340 мг/дл, (n=256). Средний возраст в каждой группе составил соответственно: 44,73 \pm 1,81; 48,02 \pm 0,71 и 48,99 \pm 0,92 лет. Группы сравнения неравномерные, что является следствием разных механизмов регуляции пониженного и повышенного уровня содержания трансферрина.

Проверка на нормальность распределения количественных показателей осуществлялась с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова как при полном объеме выборки, так и при разделении наблюдений на группы сравнения, поскольку результаты проверки характера распределения с помощью статистических критериев чувствительны к объему выборки. В сформированных группах сравнения распределение значений большинства показателей подчинялось закону нормального распределения. Значения количественных показателей представлены в виде M \pm sd, оценку различий в группах сравнения (1-2; 2-3; 1-3) проводили с помощью критерия t-Стьюдента и U-критерия Манна Уит-

Взаимосвязь содержания трансферрина и параметров гемограммы в зависимости от возраста у мужчин и женщин

Показатель	Референсные пределы содержания	Возраст		p – достоверность различия
		18-50 лет n=106	50-84 лет n=106	
Мужчины				
Трансферрин, мг/дл	170-340	284,06 \pm 9,78	299,75 \pm 10,01	
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	4,0-5,1	4,98 \pm 0,05	4,59 \pm 0,06	
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	180-320	198,02 \pm 5,01	197,0 \pm 8,24	
Гемоглобин, г/л	130-160	149,13 \pm 1,75	135,0 \pm 1,98**	0,01
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	4,0-8,8	6,30 \pm 0,16	6,32 \pm 0,16	
Моноциты, $\times 10^9$ кл/л	0,09-0,6	0,46 \pm 0,02	0,50 \pm 0,02	
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	1,5-4,0	1,97 \pm 0,05	1,98 \pm 0,06	
Нейтрофилы, $\times 10^9$ кл/л	2,0-5,2	3,68 \pm 0,14	3,64 \pm 0,11	
Эозинофилы, $\times 10^9$ кл/л	0,02-0,3	0,19 \pm 0,01	0,18 \pm 0,01	
Женщины				
Трансферрин, мг/дл	170-340	296,15 \pm 5,84	298,01 \pm 6,31	
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	4,0-5,1	4,35 \pm 0,02	4,39 \pm 0,03	
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	180-320	228,13 \pm 3,53	218,64 \pm 4,39	
Гемоглобин, г/л	130-160	124,21 \pm 0,97	127,48 \pm 0,91	
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	4,0-8,8	6,42 \pm 0,22	6,21 \pm 0,12	
Моноциты, $\times 10^9$ кл/л	0,09-0,6	0,46 \pm 0,01	0,47 \pm 0,01	
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	1,5-4,0	1,98 \pm 0,03	2,04 \pm 0,04	
Нейтрофилы, $\times 10^9$ кл/л	2,0-5,2	3,61 \pm 0,07	3,53 \pm 0,09	
Эозинофилы, $\times 10^9$ кл/л	0,02-0,3	0,17 \pm 0,01	0,17 \pm 0,01	

ни в случаях асимметричного распределения значений показателей. Для изучения взаимосвязи между показателями определяли коэффициент корреляции г-Пирсона и Спирмена в зависимости от характера распределения значений показателей. Статистический анализ данных был проведен с применением пакета прикладных программ Statistics 21.0.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у 27,95% обследованных лиц увеличение концентрации трансферрина в крови (с $153,56 \pm 1,85$ до $422,04 \pm 2,94$ мг/дл) ассоциировано со снижением содержания тромбоцитов (с $232,54 \pm 8,09$ до $209,68 \pm 3,98 \times 10^9$ кл/л; $p=0,008$). В литературе появляются данные о железозависимой функции трансферрина в поддержании коагуляционного баланса. Дисбаланс коагуляции связан с повышенным уровнем трансферрина, который взаимодействует с тромбином и фактором XIIa (FXIIa), усиливая их ферментативную активность, и с ингибиторами свертывания, блокируя инактивирующей эффект, тем самым индуцирует гиперкоагуляцию [13, 23]. При повышении содержания трансферрина в 24,08% случаев снижается концентрация гемоглобина (с $134,76 \pm 3,01$ до $129,34 \pm 1,18$ г/л; $p=0,048$) в референсных пределах содержания без изменения со стороны содержания эритроцитов ($4,53 \pm 0,06$ и $4,61 \pm 0,13 \times 10^{12}$ кл/л) и лейкоцитов ($6,40 \pm 0,17$ и $6,20 \pm 0,11 \times 10^9$ кл/л). При этом наиболее выраженное снижение содержания гемоглобина (с $149,13 \pm 1,75$ до $135,0 \pm 1,98$, $p=0,01$) происходит у мужчин с увеличением возраста, без изменения у женщин (таблица). Снижение уровня содержания гемоглобина взаимосвязано с уменьшением концентрации в крови эритроцитов ($r = 0,661$, $p < 0,001$).

Между эритро- и лейкопозом существует конкурентная связь в красном костном мозге [9], что стало основополагающим в установлении взаимосвязи содержания трансферрина с лейкоцитарным рядом. Несмотря на то, что в зависимости от уровня содержания трансферрина не установлено изменение общего содержания лейкоцитов в крови, в структуре гемограммы выявлено снижение уровня лимфоцитов. Так, при увеличении концентрации в крови железотранспортного белка снижается содержание лимфоцитов (с $2,15 \pm 0,06$ до $1,87 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л, $p = 0,001$; $r = -0,137$, $p < 0,001$) преимущественно за счет зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) (с $1,03 \pm 0,02$ до $0,92 \pm 0,01$, $p = 0,001$; $r = -0,160$, $p < 0,001$), активиро-

ванных Т-лимфоцитов к рецептору трансферрина (CD71+) (с $0,62 \pm 0,01$ до $0,37 \pm 0,01$, $p = 0,001$; $r = -0,644$, $p < 0,001$) и клеток к программируемой клеточной гибели (CD95+) (с $0,50 \pm 0,01$ до $0,41 \pm 0,01$, $p = 0,001$; $r = -0,202$, $p < 0,001$). Обращает внимание, что у 49,21% обследованных лиц увеличение концентрации железосодержащего белка на фоне снижения содержания клеток с мембранным рецептором к трансферрину (CD71+) отражает известную закономерность изменения активности мембранных рецепторов и субстрата к нему путем изменения экспрессии или шеддинга в межклеточную среду [17]. Шеддинг CD71 обеспечивает устранение избыточного накопления Fe^{3+} и активных форм кислорода (АФК) во время созревания ретикулоцитов [24]. В условиях гипоксии увеличивается регенерация супероксид-радикала в клетках с последующей реоксигенацией [10].

Экспрессия рецепторов CD71+ зависит от уровня внутриклеточного железа [12] и обеспечивает дальнейшую дифференцировку и созревание Т-лимфоцитов, поскольку CD71+ обеспечивает активированную клетку железом. При повышенной потребности внутриклеточного железа или дефиците железа увеличивается экспрессия рецептора к железосодержащему белку. При различных лимфопролиферативных процессах лимфоциты начинают автономный синтез CD71+ или утилизируют железо трансферринезависимым путем [22].

На экспрессию рецепторов к железотранспортному белку отрицательно влияют провоспалительные цитокины. При увеличении содержания трансферрина в крови повышается концентрация провоспалительных цитокинов: TNF- α (с $11,23 \pm 0,67$ до $17,93 \pm 1,36$ пг/мл, $p = 0,002$), IL-6 (с $9,11 \pm 0,76$ до $15,28 \pm 0,89$ пг/мл, $p=0,001$), INF- γ (с $11,22 \pm 0,82$ до $13,62 \pm 0,53$ пг/мл, $p=0,026$). Наиболее сильная корреляционная связь наблюдается между содержанием трансферрина и IL-6 (r -Спирмена = $0,222$, $p < 0,001$) и между содержанием IL-6 и клеток с мембранным рецептором к железотранспортному белку (r -Спирмена = $-0,197$, $p < 0,001$). Не установлено взаимосвязи железосодержащего белка с противовоспалительным цитокином IL-10, концентрация которого не меняется ($7,05 \pm 0,29$ и $6,45 \pm 0,26$ пг/мл) при увеличении содержания трансферрина.

Увеличение содержания железосодержащего белка ассоциировано с повышением концентрации циркулирую-

щих иммунных комплексов IgG (ЦИК) в 44,21% случаев. Известно, что образование ЦИК направлено на удаление из организма генетически чужеродных агентов [1]. Механизмом увеличения ЦИК является активизация кининовой системы, а также экзцитоз биологически активных веществ гранулоцитов и макрофагов. Повышение образования различных протеолитических ферментов и активных форм кислорода, кислых гидролаз, катепсинов и коллагеназ способствует усилению процессов повреждения, разрушения клеток с последующим увеличением компонентов, субстанций во внутрисосудистой среде, требующих связывания и транспорта [6].

У 8,06% обследованных лиц повышение концентрации трансферрина ассоциировано с увеличением содержания IgE (с $45,58 \pm 4,92$ до $57,54 \pm 5,07$ МЕ/мл, $p = 0,011$) без изменения со стороны содержания IgA ($2,10 \pm 0,31$ и $2,34 \pm 0,56$ г/л), IgM ($2,70 \pm 0,84$ и $1,85 \pm 0,07$ г/л) и IgG ($17,93 \pm 0,56$ и $18,00 \pm 0,24$ г/л). Данная закономерность объясняется тем, что IgE являются наиболее чувствительными и реагируют с очень малыми концентрациями антигена, распознавая конформационные эпитопы, в отличие от иммуноглобулинов других классов, способных распознавать только линейные эпитопы белков [20].

У 5,12% обследованных лиц повышение концентрации трансферрина (с $153,56 \pm 1,85$ до $422,04 \pm 2,94$ мг/дл) ассоциировано с увеличением активизации клеточно-опосредованной цитотоксичности (CD8+), которая поддерживается преимущественно провоспалительным цитокином IL-6 (r -Спирмена = $0,145$, $p = 0,001$).

Заключение. Установлено, что у 49,21% обследованных лиц содержание трансферрина увеличивается на фоне снижения уровня количества клеток с мембранным рецептором к трансферрину (CD71+), что отражает известные конкурирующие взаимоотношения рецептора, уровня его шеддинга и субстрата (транспорта). Известно, что рецепторы к трансферрину могут реагировать с Fc Ig и даже с IgA [21]. Так, увеличение содержания трансферрина ассоциировано с повышением концентрации ЦИК, содержащих IgG, в 44,21% случаев. У 27,95% обследованных лиц увеличение концентрации железосодержащего белка в крови ассоциировано со снижением содержания тромбоцитов ($r = -0,073$; $p=0,05$), что, возможно, свидетельствует об участии трансферрина в под-

держании коагуляционного баланса. У 24,08% людей при повышении уровня трансферрина снижается концентрация гемоглобина ($r = -0,275$; $p = 0,043$), что подтверждает повышенную потребность эритропоэза в железе. На более выраженное снижение содержания гемоглобина выявлено у мужчин с увеличением возраста. Остальные приведённые взаимосвязи имеют малую значимость и могут быть случайными. Так, у 8,06% обследованных лиц повышение уровня трансферрина взаимосвязано с увеличением концентрации реактинов ($r = 0,084$; $p = 0,011$). В 5,12% случаев повышение содержания транспортного белка трансферрина ассоциировано с активизацией клеточно-опосредованной цитотоксичности, которая поддерживается преимущественно провоспалительным цитокином IL-6 ($r = 0,195$; $p < 0,001$). Не установлено взаимосвязи увеличения транспортного белка с концентрацией IL-10. Повышение цитотоксичности способствует усилению процессов повреждения, разрушения клеток с последующим увеличением компонентов, субстанций во внутрисосудистой среде, требующих связывания и транспорта. Увеличение концентрации не только ЦИК, но и трансферрина направлено на реализацию данной задачи.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР по теме «Роль внеклеточного пула молекул адгезии и коротких пептидов в формировании и исходе адаптивных реакций человека на изменение светового режима» (№ ААААА17-117033010123-0).

Литература

1. Бельченко Д.И. Функциональная система не лимфоидных клеток в эритроцитарном клиренсе циркулирующих иммунных комплексов / Д.И. Бельченко // Иммунология. – 2013. – Т. 34, №2. – 88–90.
Belchenko D.I. The functional system of non-lymphoid cells in the erythrocyte clearance of circulating immune complexes / D.I. Belchenko // Immunology. – 2013. – T. 34. No. 2. – P.88-90.
2. Деряпа Н.Р. Адаптация человека в полярных районах Земли / Н.Р. Деряпа, И.Ф. Рябинин. – Л.: Медицина. Ленингр. отделение, 1977. – 296 с.
Deryapa N.R. Human adaptation in the polar regions of the Earth / N.R. Deryapa, I.F. Ryabinin.

– Л.: Медицина. Ленинград. department, – 1977. – 296 p.

3. Добродеева Л.К. Взаимосвязи в системе иммунитета / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, О.Е. Карякина. – Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. – 200 с.

Dobrodeeva L.K. Interrelationships in the immune system / L.K. Dobrodeeva, A.V. Samodova, O.E. Karyakina. – Yekaterinburg: RIO UrO RAS, 2014. – 200 p.

4. Ермоленко В.М. Физиология метаболизма железа / В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова // Анемия. – 2004. – № 1. – С. 3–10.

Ermolenko V.M. Physiology of iron metabolism / V.M. Ermolenko, N.N. Filatova // Anemia. – 2004. – No. 1. – P. 3–10.

5. Леонов В.В. Железо и микроорганизмы / В.В. Леонов, А.Ю. Миронов. – Ханты-Мансийск:ООО «Печатный мир г. Ханты-Мансийск», 2016. – 178 с.

Leonov V.V. Iron and microorganisms / V.V. Leonov, A.Yu. Mironov. Khanty-Mansiysk: LLC "Printing world of Khanty-Mansiysk", 2016. – 178 p.

6. Логинов С.И. Иммунные комплексы животных и человека: норма и патология / С.И. Логинов, П.Н. Смирнов, А.Н. Трунов. – Новосибирск: ИЭВС и ДВ, 1999. – 143 с.

Loginov S.I. Immune complexes of animals and humans: norm and pathology / S.I. Loginov, P.N. Smirnov, A.N. Trunov. – Novosibirsk: IEVS and DV, 1999. – 143 p.

7. Метаболический иммунитет / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Земскова [и др.] // Вестник ВГУ; Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2016. – № 2. – С. 41–49.

Metabolic immunity / A.M. Zemskov, V.M. Zemskov, V.A. Zemskova [et al.] // Vestnik VSU; Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2016. – No. 2. – P. 41–49.

8. Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт / В.П. Казначеев, В.Ю. Куликов, Л.Е. Панин [и др.]. – Л.: Медицина, 1980. – 200 с.

Mechanisms of human adaptation in conditions of high latitudes / V.P. Kaznacheev, V.Yu. Kulikov, L.E. Panin [and others]. – L.: Medicine, 1980. – 200 p.

9. Нормальное кроветворение и его регуляция / О.К. Гаврилов, И.Л. Чертков, Г.И. Козинец [и др.]: под ред. акад. Н.А. Федорова. – М.: Издво «Медицина», 1976. – 543 с.

Normal hematopoiesis and its regulation / O.K. Gavrilov, I.L. Chertkov, G.I. Kozinets [and others]: ed. acad. N.A. Fedorov. – M.: Publishing house "Medicine", 1976. – 543 p.

10. Поживалова Е.В. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки / Е.В. Поживалова, В.Е. Новиков, О.С. Левченкова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14, № 2. – С. 13–21.

Pozhivalova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. Reactive oxygen species in cell physiology and pathology // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2015; 14(2): 13-21.

11. Участие рецепторов к трансферрину в метаболических процессах / Л.К. Добродеева, А.В. Самодова, И.С. Зубаткина [и др.] // Российский аллергологиче-

ский журнал. – 2013. – № 2 (2). – С. 84– 85;

Participation of transferrin receptors in metabolic processes / L.K. Dobrodeeva, A.V. Samodov, I.S. Zubatkina [et al.] // Russian Allergy Journal. – 2013. – No. 2 (2). – P. 84–85

12. Ярец Ю.И. Специфические белки: практическое пособие для врачей: в 2 частях. – Ч. II. Клинико-диагностическое значение определения специфических белков / Ю.И. Ярец. – Гомель, 2015 – 47 с.

Yarets Yu.I. Specific proteins: a practical guide for doctors: in 2 parts. – Part II. Clinical and diagnostic value of the determination of specific proteins / Yu.I. Yarets. – Gomel, 2015 – 47 p.

13. Alvin H. Schmaier Transferrin: a blood clotting modifier / Schmaier H Alvin // Cell Research. – 2020. – Vol. 30(2) – P. 101–102.

14. Andrews N.C. Iron homeostasis / N.C. Andrews, P.J. Schmidt // Annual Review of Physiology. – 2007. – N. 69. – P. 69–85.

15. Crichton R. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration / R. Crichton, B. Danielson, P. Geisser. – London– Boston: UNI-MED Verlag AG, 2008. – 128 p.

16. De Domenico I. Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron linked disorders / I. De Domenico, D. McVey Ward, J. Kaplan // Nature Reviews Molecular Cell Biology – 2008. – N. 9. – P. 72–81.

17. Demaria S. Soluble beta 2-macroglobulin-free class I heavy chains are reared from that surface of activated and leukemia cells by a metalloprotease / S. Demaria, R. Schwab, S.R. Gottensman, Y. Buskin // Journal of Biological Chemistry. – 1994. – Vol. 269. – P. 6689–6694.

18. Edison E.S. Iron homeostasis: new players, newer insights / E.S. Edison, A. Bajel, M. Chandy // European Journal of Hematology. – 2008. – N. 81. – P. 411–424.

19. Lawen A. Mammalian iron homeostasis in health and disease: uptake, storage, trans" port and molecular mechanisms of action / A. Lawen, D.J.R. Lane // Antioxidants and Redox Signaling. – 2013. – N. 18. – P. 2473–2507.

20. Masaki H. The High affinity receptor (FcεRI) mediates IgE-dependent allergen presentation / H. Masaki, C. Ebner, B. Reininger // The journal of immunology. – 1995. – Vol. 154. – P. 6285–6290.

21. 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, D.M. Malheiros, Collawn, M.D. Cooper, R.C. Monteiro // The Journal of Experimental Medicine. – 2001. – Vol. 194. – P. 417–425.

22. Shau H. The role transferrin in natural killer cell and IL-2 induced cytotoxic cell function / H. Shau, D. Shen, S.H. Golub // The journal of immunology. – 1986. – Vol. 97. – P. 121–139.

23. Tang X. Transferrin plays a central role in coagulation balance by interacting with clotting factors / X. Tang, Z. Zhang, M. Fang et al. // Cell Research. – 2020. – Vol. 30. – P. 119–132.

24. Zhang Qi Uncoupling of CD71 shedding with mitochondrial clearance in reticulocytes in a subset of myelodysplastic syndromes / Qi Zhang, D.P. Steensma, J. Yang, T. Dong, M. X. Wu // Leukemia. – 2019. – Vol. 33(1). – P. 217–219.

