

6. Оцука Д. Функциональная потеря p53 взаимодействует с микроокружением *in vivo*, способствуя злокачественному прогрессированию рака желудка // *Scientific reports*. – 2018. – №8 – С. 2291.

7. Сабапати К. Понимание функций p53 через антитела к p53 // *Journal of Molecular Cell Biology*. – 2019. – Т.11. – №4 – С. 317 – 329.

8. Собхани Н. Мутантный p53 как антиген в иммунотерапии рака / Ван С. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Т.11. – №21 – С. 4087.

9. Тахани У. Молекулярно-целевые методы лечения злокачественных опухолей с мутантным p53 // *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*. – 2017. – Т.2. – №74 – С. 4171 – 4187.

10. Ян Х. Дезоксихолевоая кислота подавляет рост клеток карциномы желудка BGC-823 через p53-опосредованный путь // *Molecular Medicine Reports*. – 2014. – Т.4. – С. 2794 – 2754.

УДК 61: 001.891.32

**Копырин В.А., Исакова Е.С.**

### **ГЕМОГЛОБИН И ТАЛАССЕМИИ**

Кафедра медицинской биологии и генетики  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kopyrin V.A., Isakova E.S.**

### **HEMOGLOBIN AND THALASSEMIA**

Department of Medical Biology and Genetics  
Ural state medical university  
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail:[kopyrinv@icloud.com](mailto:kopyrinv@icloud.com)

**Аннотация.** В статье рассмотрены аспекты аутосомно-рецессивного наследственного заболевания – талассемии. А также причины, проявления и методы лечения этой патологии.

**Annotation.** The article deals with the aspects of an autosomal recessive hereditary disease – thalassemia. As well as the causes, manifestations and methods of treatment of this pathology.

**Ключевые слова:** талассемия, анемия, глобин, мутация, гемоглобин.

**Key words:** thalassemia, anemia, globin, mutation, hemoglobin.

#### **Введение**

Талассемии – наследственные заболевания, развивающиеся в результате нарушения соотношения  $\alpha$  или  $\beta$ -цепей специального белка глобина. Этот белок формирует гемоглобин, который является жизненно необходимым в организме

человека, так как находится в структуре эритроцитов, которые переносят кислород ко всем органам и тканям от лёгких.

Талассемия проявляется гемолитической анемией разнообразного уровня выраженности. Из-за распада неправильного гемоглобина эритроциты стремительно начинают гибнуть. Организм человека пытается скомпенсировать недостаток гемоглобина в организме и начинает увеличивать формирование красных кровяных клеток в костном мозге.

**Цель исследования** – изучить причины возникновения, симптомы, а также методы лечения талассемии.

#### **Материалы и методы исследования**

Сравнение, анализ и синтез информации на основе научной литературы по теме.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Талассемии характеризуются большой генетической гетерогенностью. Наследование при  $\beta$ -талассемии аутосомнокододоминантное. Мутации происходят в локусе  $\beta$ -глобина в одиннадцатой хромосоме. При  $\alpha$ -талассемии возможно несколько типов наследования, потому что синтез  $\alpha$ -глобина кодируется двумя парами генов в шестнадцатой хромосоме. А также гомозиготность по обеим парам генов является летальной – несовместима с жизнью, а утрата или дисфункция одного гена сильного клинического значения не имеет [5]. Как правило, талассемии возникают в результате точечных мутаций в экзонах или прилежащих к ним участках, ведущих к нарушению сплайсинга, сдвигу рамки считывания или образованию терминирующего кодона, который преждевременно прекращает трансляцию. Следствием подобных нарушений служит снижение или отсутствие синтеза одной из полипептидных гемоглобиновых цепей.

Гемоглобин взрослого человека неоднороден и состоит из трех фракций: А1, А2 и F. Главной из фракций является гемоглобин А1 (составляет 95-98%), количество гемоглобина А2 составляет 2-3 %, гемоглобин F составляет 1-2 %. Гемоглобин состоит из двух компонентов: гема и глобина – белковая часть гемоглобина. Белковая часть состоит из 4-х попарно одинаковых цепей. Цепи обозначаются буквами греческого алфавита ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -). Каждая из этих букв обозначает строго определенный, известный в настоящее время порядок аминокислот. Гемоглобин А1 состоит из двух  $\alpha$  и двух  $\beta$  цепей; гемоглобин А2 из двух  $\alpha$  и двух  $\delta$  цепей; гемоглобин F из двух  $\alpha$  и двух  $\gamma$  цепей [3].

Гемоглобин F (гемоглобин плода) – основной белок-переносчик кислорода в организме плода человека. Он содержится в эритроцитах плода и участвует в транспортировке кислорода из кровотока матери к органам и тканям плода. Вырабатывается примерно на 6 неделе беременности, и его уровень остается высоким после рождения, пока ребенку не исполнится примерно 2-4 месяца. Гемоглобин F имеет состав, различный со взрослыми формами гемоглобина, что позволяет ему сильнее связывать кислород [2].

В 1959 году Ингрэм и Стреттон предложили квалифицировать талассемии по типу пораженной цепи гемоглобина: при нарушении  $\alpha$ -цепи –  $\alpha$ -талассемией, при  $\beta$ -цепи  $\beta$ -талассемией, а также встречаются нарушения других цепей. Название талассемии отображает нарушение синтеза соответствующей цепи. По тяжести клинических проявлений выделяют тяжёлую, среднюю и лёгкую формы заболевания.

Клинически значимые формы талассемии включают следующие состояния:

1) *Большая форма*  $\beta$ -талассемии (анемия Кули) – проявляется тяжелой анемией уже к концу первого-второго года жизни, что связано с функциональной активностью гемоглобина F в этом возрасте. Необходимо проводить переливания донорских эритроцитов каждые 2-4 недели. Признаками могут являться резкая гиперплазия костного мозга в плоских и трубчатых костях, ведущая к разрушению кортикального слоя и к неправильному образованию костей. Дети физически развиты очень плохо, бледны и желтушны;

2) *Промежуточная форма*  $\beta$ -талассемии, которая развивается в результате наличия генетических повреждений двух  $\beta$ -глобиновых генов. Клиническая картина напоминает тяжелую дизэритропоэтическую анемию, протекающую со спленомегалией. В костном мозге и в эритроцитах после спленэктомии обнаруживают включения, которые выявляются путём окраски свежего мазка крови метиловым фиолетовым. В необычных клинических случаях могут быть жалобы на быструю утомляемость, одышку при небольшой физической нагрузке, периодическую желтушность склер.

3) *Малая талассемия*, для которой характерны микроцитоз и гипохромия, а также число эритроцитов превышает норму и увеличена доля гемоглобина A<sub>2</sub>. Если носителями этого мутантного гена являются оба родителя, то проводится пренатальная диагностика: если выявится, что плод гомозиготен – показано прерывание беременности.

4)  *$\alpha$ -талассемия (гемоглобинопатия H)* – является самой тяжелой формой талассемии. Если утрачены все четыре гена, то форма несовместима с жизнью. В мазке крови отмечается выраженная гипохромия, мишеневидность и базофильная пунктация эритроцитов. Особенностью, отличающей гемоглобинопатию H от других форм талассемии, являются многочисленные включения в эритроцитах, выявляющиеся в клетках после инкубации с краской крезиловой синей яркой. Они обусловлены тем, что нестабильный гемоглобин H, состоящий из четырех  $\beta$ -цепей, под влиянием краски-окислителя выпадает в осадок. Данная форма бывает гомо- и гетерозиготной. У новорожденных от 5 до 15% гемоглобина представлено гемоглобином Bart (гемоглобин, где все 4 глобиновых цепи в молекуле являются  $\gamma$ -цепями). Также в случае дисфункции 3 из 4 кодирующих генов повышается содержание гемоглобина H (HbH), представляющего собой  $\beta$ <sub>4</sub>-тетрамеры, образующиеся при избытке  $\beta$ -цепей, при этом снижено до полного отсутствия содержание HbF и HbA<sub>2</sub>. Снижение

продукции  $\alpha$ - или  $\beta$ - цепей приводит к нарушению синтеза гемоглобина А, а потом к гипохромии эритроцитов. В отличие от других гипохромных анемий при талассемии часто наблюдаются клинико-лабораторные признаки гемолиза – повышение количества ретикулоцитов в крови, повышение уровня непрямого билирубина, увеличение селезенки [6].

У гетерозигот, большинство которых являются здоровыми носителями этих заболеваний, проходят лёгкие и клинически незначимые формы. В мазках крови этих людей специалисты могут увидеть изменение внешнего вида эритроцитов в виде гипохромии (эритроциты более бледные), микроцитоза (уменьшение размера), мишеневидности, наличие клеток различной формы (пойкилоцитоз) и размера (анизоцитоз).

Международным сообществом (TIF, Thalassaemia International Federation, Международная Талассемическая Федерация) разработаны стандарты лечения больных с клинически значимыми формами талассемии. Основным методом является трансфузия (переливание) донорских эритроцитов для поддержания гемоглобина в диапазоне 95-125 г/л в сочетании с хелаторной терапией – лечением, направленным на удаление из организма избытка железа. Одна доза донорских эритроцитов содержит примерно 200 мг железа, которое откладывается в начале в специальных клетках – макрофагах, а позднее в железах внутренней секреции (гипофиз, поджелудочная железа) и миокарде [4].

Установление правильного диагноза является очень важной частью, так как определяет тактику лечения. Дети, болеющие талассемией зачастую здоровы при рождении, но становятся анемичными в возрасте от шести месяцев до двух лет.

Клиническими проявлениями талассемии могут являться:

1) *Анемия* (снижение концентрации гемоглобина) – результат неэффективного образования эритроцитов в костном мозге и сокращения продолжительности жизни эритроцитов. Проявляется слабостью, одышкой, желтухой, интоксикацией и повышением температуры тела.

2) *Перегрузка железом* – патологическое накопление железа в различных органах и тканях, а также результат переработки донорских эритроцитов организмом пациента в сочетании с резко повышенным усвоением железа из пищевых продуктов. Накопленное железо повреждает печень, сердце и эндокринные железы и они не могут нормально работать.

3) *Спленомегалия* (увеличение размеров селезенки). При неправильном лечении селезенка растёт в размерах за счет участия в кроветворении (начинает помогать костному мозгу образовывать эритроциты, но общий гемоглобин не повышается). Приводит к снижению эффективности проводимых переливаний донорских эритроцитов, а также к снижению численности других клеток периферической крови – тромбоцитов и лейкоцитов.

4) *Экспансия кроветворения* – расширение участков кроветворения в костном мозге.

Для подтверждения талассемии необходимо сделать общий и биохимический анализы крови, исследование фракций гемоглобина, а также можно провести ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости для оценки размеров селезенки и печени [1].

### **Выводы**

В современном мире талассемии встречаются редко (частота составляет примерно 1 на 100 тысяч в среднем по всему миру), но успешное лечение данного наследственного заболевания возможно. Они хорошо изучены, поэтому их легко диагностировать и вылечить. Раньше тяжелые формы талассемии (такие как большая форма  $\beta$ -талассемии) обычно приводили к смерти в детском возрасте. Ситуация изменилась в последние десятилетия. Сейчас периодические трансфузии донорских эритроцитов вместе с терапией, направленной на удаление избытка железа, часто позволяют больным жить долгое время.

### **Список литературы:**

1. Мохаммед Б.Т.. Талассемия. В сборнике: Студенческая наука как ресурс инновационного потенциала развития. Материалы и доклады. Ответственный редактор Л.П. Земскова. 2019. С. 20-22.
2. Шадлинская Р.В., Гулиев М., Гамидова Г.Э. Метаболические аспекты при сопутствующей патологии у больных большой  $\beta$ -талассемией. Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 6 (114). С. 43-47.
3. Алимирзоева З.Х., Гасанова М.Б., Ширинова А.Г., Асадов Ч.Д. Современные принципы лечения промежуточной талассемии (обзор литературы) // Вестник службы крови России. 2016. № 1. С. 48-54
4. Лунева А.Г., Федорова Т.Т., Олейник Е.А., Погорелая Л.И., Кривенко Е.А., Костина М.Ю., Кулаковская-Талах И.Л., Тахериан П.. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2013. Т. 22. № 3. С. 460-468.
5. Гемоглобинопатии и талассемические синдромы. Под редакцией А.Г. Румянцева, Ю.Н. Токарева, Н.С. Сметаниной. М.: Практическая медицина. 2015 – 448 с.
6. Guidelines for the Management of transfusion Dependent Thalassemia. 3rd edition.  
Eds. Cappelini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. (2014) Thalassemia International Federation. TIF Publication No. 20
7. Guidelines for the Management of non transfusion Dependent Thalassemia (NTDT). 3rd edition. Eds. Taher A, Vichinsky E, Musallan K, Cappelini MD, Viprakasit V. (2013) Thalassemia International Federation. TIF Publication No. 19

УДК:616-092

**Корнилов Д.О., Тряпицын М.А., Симарзина В.М., Гребнев Д.Ю.  
АУТОФАГИЯ: ТИПЫ, МЕХАНИЗМЫ, РОЛЬ В  
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ**