

УДК 612.111.11.13:547.96

## АНТЕНАТАЛЬНЫЕ ГЕМОГЛОБИНЫ ЧЕЛОВЕКА: БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

<sup>1</sup>Бисалиева Р.А., <sup>1</sup>Кривенцев Ю.А., <sup>1</sup>Носков А.И., <sup>1</sup>Гудинская Н.И., <sup>1</sup>Кривенцева Л.А.,  
<sup>2</sup>Поляков В.К.

<sup>1</sup>ГБОУ ВРО «Астраханский государственный медицинский университет  
Минздрава России», Астрахань, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru);  
<sup>2</sup>ГБУЗ АО «Патологоанатомическое бюро», Астрахань, e-mail: [cpab@mail.ru](mailto:cpab@mail.ru)

Статья представляет литературный обзор, раскрывающий современные взгляды на гетерогенную систему гемоглобина человека в общем, и на стадиоспецифические антенатальные хромопротеины – эмбриональный и фетальный гемоглобины в частности. В обзоре освещены аспекты эволюционной целесообразности появления гемоглобина, как уникального транспортера дыхательных газов крови, дана общая характеристика системы гемоглобина, его физико-химические свойства, современная классификация генетических типов гемоглобина. Подробно представлены стадиоспецифические белки – эмбриональный и фетальный гемоглобины, их молекулярное строение, биологическая роль, подтипы, динамика активации и репрессии их генов в ходе антенатального и постнатального онтогенеза. На многочисленных литературных примерах показано важное клинико-диагностическое значение антенатальных гемоглобинов при разнообразных патологических и физиологических состояниях. Особый акцент сделан на работах последних лет, доказывающих значение эмбрионального и фетального гемоглобинов, как канцероэмбриональных антигенов.

**Ключевые слова:** эмбриональный гемоглобин, фетальный гемоглобин, биологическая роль, классификация, диагностика

## ANTENATAL HEMOGLOBINS HUMAN: BIOLOGICAL ROLE AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF DIAGNOSTIC

<sup>1</sup>Bisalieva R.A., <sup>1</sup>Kriventsev Y.A., <sup>1</sup>Noskov A.I., <sup>1</sup>Gudinskaja N.I., <sup>1</sup>Kriventseva L.A.,  
<sup>2</sup>Polyakov V.K.

<sup>1</sup>Astrachan State Medical University, Astrachan, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru);  
<sup>2</sup>Mortem Bureau, Astrachan, e-mail: [cpab@mail.ru](mailto:cpab@mail.ru)

This article is a literature review that reveals the modern views on the heterogeneous system of human hemoglobin in general, and on the stage-antenatal chromoproteins – embryonic and fetal hemoglobins in particular. The review covered aspects of evolutionary expediency appearance of hemoglobin, as a unique conveyor of respiratory blood gas. Present the general characteristic of hemoglobins system, its physical and chemical properties, and modern classification of genetic types of hemoglobin. Details are presented stage-proteins – embryonic and fetal hemoglobins, their molecular structure, biological role, subtypes; activation and repression of gene during prenatal and postnatal ontogenesis. On numerous literary examples, show the importance of clinical and diagnostic significance of antenatal hemoglobin in a variety of pathological and physiological states. Particular emphasis is placed on the work of present years, proving the value of embryonic and fetal hemoglobins as carcinoembryonic antigens.

**Keywords:** embryonic hemoglobin, fetal hemoglobin, biological role, classification, diagnostics

Возникновение аутотрофных организмов в ходе эволюции жизни на Земле и, следовательно, такого «удобного» окислителя как кислород дало организмам-потребителям прекрасную возможность более эффективного извлечения энергии органических веществ, что привело к возникновению аэробных организмов. Преимуществом аэробного окисления является больший количественный энергетический выход на единицу массы органического субстрата. Появление многоклеточных организмов привело к возникновению проблемы доставки молекулярного кислорода во все структуры и клетки живых систем. Важнейшее приспособление для снабжения клеток кислородом, позволившее преодолеть ограничения, обусловленные низкой растворимостью кислорода

в воде, – это появление в процессе эволюции специальных молекул – переносчиков кислорода. У позвоночных роль ключевого из таких транспортеров выполняет гемоглобин. Присутствие гемоглобина в 50 раз увеличивает способность крови переносить кислород. Кроме того, он играет жизненно важную роль в транспорте углекислого газа и ионов водорода [13, 21, 27].

Гемоглобин (от греч. *haemo* – кровь и лат. *globus* – шар), красный железосодержащий ферропротеин, являющийся дыхательным пигментом крови человека, позвоночных и некоторых беспозвоночных животных. Относится к сложным белкам – хромопротеидам [21].

In vivo гемоглобин выполняет следующие биологические функции:

1. Транспортно-дыхательная:

- перенос молекулярного кислорода от альвеолярной ткани дыхательных органов к периферическим тканям;

- транспорт углекислого газа и катионов водорода от периферических тканей к легким для последующего выведения из организма.

2. Буферная функция – заключается в сохранении кислотно-основного баланса крови. Буферная система, создаваемая гемоглобином, способствует поддержанию рН крови в нормальном диапазоне. Гемоглиновый буфер является самым мощным буфером крови (около 75% от общей буферной емкости крови) [13, 21].

Молекула гемоглобина представлена белковой частью – глобином и небелковой – гемом.

Гем – тетрапиррольная ароматическая структура протопорфирина IX, в состав которого обязательно входит ион  $Fe^{2+}$ . Гем является простетической группой ферропротеинов (гемоглобина, миоглобина, цитохромов, пероксидазы, каталазы и др.). Именно гем обеспечивает этим белкам их главные функции: связывание (миоглобин и гемоглобин) и транспорт кислорода (гемоглобин), участие в цепи переноса электронов (цитохромы), восстановление кислорода до воды (цитохромоксидаза), микросомальное окисление (цитохром  $P_{450}$ ), разложение перекисей (каталаза и пероксидаза) [18, 21].

Гемоглобины представляют собой мультимерные белки. Основные типы гемоглобина имеют значительное структурное сходство: все они – тетрамеры, состоящие из двух пар протомеров: пары идентичных субъединиц, представленных  $\alpha$ -цепями, и характерной для каждого типа другой парой. Комплекс, составленный из одного гема и одной полипептидной глобиновой цепи, называется Сведберговой единицей. Следовательно, молекула гемоглобина состоит из четырех Сведберговских единиц [5, 18, 21].

В настоящее время известно более 300 генетически обусловленных типов гемоглобина. Их современная номенклатура принята на X Международном гематологическом конгрессе в Стокгольме в 1964 году. Типы гемоглобина обозначают буквами латинского алфавита от А до G и S [6].

К наиболее значимым и изученным типам гемоглобина человека относятся:

Гемоглобин взрослого – HbA (от латинского *adults* – взрослый), включающий более сотни подтипов, основные из которых HbA<sub>1</sub>, HbA<sub>2</sub>.

Фетальный (или плодовый) гемоглобин – HbF (от латинского, *fetus* – плод).

Эмбриональный (или примитивный) – HbP (от греческого *embryon* – зародыш).

У человека и высших животных гемоглобин всех типов является тетрамером, мо-

лекула которого построена из 4 субъединиц-протомеров [6, 11].

Фетальный и эмбриональный гемоглобины являются типичными стадийноспецифическими белками, некоторые авторы объединяют их термином антенатальные гемоглобины [7, 17].

Примитивный гемоглобин P имеет синоним эмбриональный – HbE. Название HbP было предложено Allison в 1955 году. Этот тип гемоглобина обладает более высоким, чем HbA<sub>1</sub>, сродством к кислороду. Он также является тетрамером. Его синтез активируется в раннем эмбриогенезе и протекает в эмбриональном желточном мешке. HbP находится в эритроцитах эмбриона человека с 4-й по 18-ю неделю гестации, в основном между 5-й и 12-й неделями [6, 21].

HbP имеет несколько подтипов, главными из которых являются: Gower-I, Gower-II, Hb-Portland и другими. Все они являются тетрамерами, различающимися структурой только одной из двух пар полипептидных цепей: Gower I –  $\epsilon_4$ ; Gower II –  $\alpha_2\epsilon_2$ , Hb-Portland –  $z_2g_2$  [5, 11, 13, 20].

По физико-химическим свойствам эмбриональный гемоглобин сходен с фетальным гемоглобином, имеет близкие параметры по спектру поглощения, коэффициенту седиментации – 4,5 S, характеризуется высокой щелочной резистентностью, но имеет меньшую электрофоретическую подвижность [6, 18, 21].

Фетальный гемоглобин – тетрамер, состоящий из двух  $\alpha$ - и двух  $\gamma$ -протомеров. В  $\gamma$ -цепи, в отличие от  $\beta$ -цепи, содержится меньше валина, пролина, гистидина, но больше – изолейцина, серина, треонина. Кроме того, в состав  $\gamma$ -цепи входит изолейцин, который отсутствует в гемоглобинах A и A<sub>2</sub>. Общее количество аминокислотных остатков в  $\gamma$ -цепи, как и в  $\beta$ - и  $\delta$ -цепях, равно 146 [5, 18, 20].

Стадийноспецифическая смена различных типов гемоглобина в процессе онтогенеза обусловлена тем, что каждый изотип этого белка обладает функциональными и физико-химическими особенностями, обеспечивающими адаптивную специфику молекул гемоглобина в разных микроусловиях организма. В результате этого транспорт дыхательных газов выполняет целое семейство системы гемоглобинов, количественное соотношение которых в норме адекватно возрастным особенностям организма. В первые недели эмбрионального развития активируется синтез гемоглобинов типа HbP. К концу 12-й недели продукция  $\epsilon$ -цепи эмбрионального гемоглобина полностью репрессирована и с 12-й по 24-ю неделю практически весь гемоглобин плода пред-

ставлен  $\alpha$ - и  $\gamma$ -протомерами, т.е. фетальным гемоглобином. Стоит заметить, что HbF обнаруживается у эмбрионов на ранних сроках гестации, но его уровень в этот период значительно ниже, чем HbP [4, 10, 12].

Фетальный гемоглобин начинает активно синтезироваться с 12-й недели гестации, т.е. через 2 недели после формирования печени плода, и к 6 месяцам эмбрионального развития полностью замещает HbP, становясь основным гемоглобином плода. Он составляет 90–95% общего количества Hb у плода вплоть до 34–36-недель гестации. После 6 месяца гестации постепенно появляется также обыкновенный гемоглобин человека (HbA<sub>1</sub>). Количество фетального гемоглобина экспоненциально снижается параллельно увеличению количества HbA<sub>1</sub> и к моменту рождения составляет, по разным литературным источникам, 50–80% от общего гемоглобина крови. Такое замещение происходит вследствие постепенного снижения синтеза  $\gamma$ -цепей глобина и постепенного увеличения продукции  $\beta$ -цепей в ходе эритропоэза в красном костном мозге. В крови взрослого человека на долю HbF приходится не более 1,5% от общего гемоглобина [8, 10, 12].

После рождения уровень HbF в крови уменьшается примерно на 3% в неделю и к шестому месяцу жизни составляет обычно менее 2–3% общего количества гемоглобина, замещаясь на гемоглобин взрослого (HbA<sub>1</sub>). Следует отметить, что синтез HbP в постнатальном периоде у здорового человека ингибирована полностью [10, 12].

Изоэлектрическая точка фетального гемоглобина, по данным разных авторов – 6,9–7,15 [13, 21].

HbF, как и HbP, устойчив к денатурирующему воздействию щелочей, что используется при его клиническом определении [5, 6, 21].

Благодаря большому средству антенатальных гемоглобинов к кислороду, эритроциты эмбриона и плода могут поглощать и отдавать кислород при более низком парциальном давлении, чем эритроциты взрослого. Осмолярность кислорода в крови плода примерно в 2 раза ниже, чем у взрослого человека, тем, не менее, высокая тропность HbF к кислороду позволяет обеспечить адекватную оксигенацию тканей плода в условиях физиологической гипоксии. Кроме того, эритроциты, содержащие HbF, обладают повышенной устойчивостью к гемолизу [2, 23, 30].

Количественный анализ антенатальных гемоглобинов в крови имеет большое значение в клинической практике.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что уровень фетального гемо-

глобина значительно повышается в крови взрослых пациентов с гомозиготной формой  $\beta$ -талассемии,  $\sigma$ -,  $\beta$ -талассемии. У больных серповидноклеточной анемией уровень HbF превышает норму на 30%, а при наследственном персистировании фетального гемоглобина гемоглобин взрослого практически полностью представлен HbF. Значительное повышение уровня HbF выявлено также у недоношенных детей. Повышение концентрации этого белка регистрируется у взрослых людей при гематологических заболеваниях, острых и хронических интоксикациях, эндокринных нарушениях, сердечно-сосудистой патологии, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, наследственных сфероцитозах, аутоиммунных анемиях, несфероцитарных гемолитических и гипопластических анемиях [3, 9, 28].

Рост концентрации HbF в крови беременных женщин является тревожным признаком, указывающим на развитие осложнений – гестозов, угрозу прерывания беременности, преждевременную отслойку плаценты [1, 22].

В литературных источниках последних лет отмечено увеличение уровня фетального гемоглобина при хронических гипоксиях различной этиологии. Повышение уровня HbF в эритроцитах происходит за счет развития адаптивных реакций красной крови в условиях гипоксии и связана с частичной активацией гена  $\gamma$ -цепи глобина на фоне напряженного эритропоэза. Установлено повышение концентрации HbF в крови при хронических гипоксиях (в частности, у больных ХИБС и ХОБЛ). Причем, увеличение концентрации этого протеина в кровотоке имеет прямую зависимость от степени декомпенсации кровообращения, возраста пациентов, наличия сочетанной патологии и длительности заболевания [14, 16, 26].

У людей, проживающих в экзогенных условиях хронической гипоксии, а именно: в условиях высокогорья, на Крайнем Севере, в Забайкалье, регистрируется компенсаторно-адаптивное повышение концентрации HbF. Причем, интенсивность его накопления в крови значительно превышает степень образования других изотипов гемоглобина [25, 26].

Литературные данные последних лет показали, что достоверное повышение уровня HbF в крови отмечается при ряде онкогематологической патологии, а именно: при миелопролиферативных заболеваниях (эритремия, сублейкемический миелоз, острый и хронический лимфолейкоз), что свидетельствует о высокой клинико-диагностической роли этого типа гемоглобина как канцероэмбрионального антигена [15, 19].

Достоверное снижение концентрации HbF наблюдается в крови больных с железodefицитной, В<sub>12</sub> (фолиево)-дефицитной, гемолитической и постгеморрагической анемиями, при эритробластозах, развивающихся при несовместимости между матерью и плодом. Отмечается снижение содержания фетального гемоглобина у доношенных и недоношенных детей с гемолитической болезнью и у детей с задержкой внутриутробного развития [24, 29].

В крови взрослых пациентов снижение уровня HbF наблюдается при гематологической патологии: тромбоцитопенической пурпуре, лейкозе, сфероцитарной гемолитической анемии, лимфогранулематозе [3, 18].

Сведения о клинико-диагностическом значении эмбрионального гемоглобина в научной литературе крайне скудны. Это объясняется тем фактом, что, по мнению большинства клиницистов, данный белок не представляет прикладной (диагностическо-прогностической) ценности, т.к. активность его гена полностью репрессирована как у детей, так и у взрослых. Кроме того, широкому изучению HbF препятствует методологический фактор: получение препарата этого белка крайне затруднительно из-за сложностей получения биоматериала (HbF синтезируется только в раннем эмбриогенезе, с 5 по 18 гестации), экстрагирования и очистки белка [18, 21].

Тем не менее, в последние годы появились работы, свидетельствующие о несомненной роли этого протеина, как канцероэмбрионального антигена. Показано, что продукция эмбрионального гемоглобина активируется при ряде онкологических заболеваний красной крови, в первую очередь – при хронических миелопролиферативных заболеваниях (ХМПЗ): эритремии, сублейкемическом миелозе, а также острых и хронических миелолейкозах [15, 19].

#### Список литературы

1. Андриевская И.А. Структурно-функциональное состояние гемоглобина у рожениц при герпесной инфекции во время беременности / И.А. Андриевская, М.Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – Выпуск 39. – С. 17–19.
2. Антоненко, В.Т. Особенности кислородсвязывающей функции фетального гемоглобина: Обзор / В.Т. Антоненко, Ю.Н. Королев // Гематология и трансфузиология. – 2006. – Т.28. – №5. – С.61–64.
3. Барановская, И.Б. Гемоглобин ретикулоцитов в дифференциальной диагностике анемий / И.Б. Барановская, С.А. Онищук // Вестн. Оренбургского гос. университета. – 2008. – №5. – С. 31–34.
4. Безрукавникова Н.В. Стероидсвязывающие белки у больных раком молочной железы / Н.В. Безрукавникова, А.В. Коханов, Ю.А. Кривенцев, Д.М. Никулина, Л.М. Берштейн, В.В. Кутуков // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 4. – С. 409–413.
5. Биохимия / Под ред. Е.С.Северина. – М.: Издательский дом ГЭОТАР-МЕД. – 2003. – 784 с.
6. Блюменфельд Л.А. Гемоглобин // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – №4. – С.33–38.
7. Бойко О.В. Методические аспекты использования солянокислых спермина и спермидина для идентификации уропатогенной микрофлоры / О.В. Бойко, А.А. Терентьев, А.А. Николаев // Проблемы репродукции. – 2010. – № 3. – С. 77–79.
8. Бойко О.В. Возрастные изменения иммунных, морфологических и биохимических показателей репродуктивной системы мужчин / О.В. Бойко, А.Х. Ахминеева, Н.И. Гудинская, В.И. Бойко, Д.М. Козак // Успехи геронтологии. – 2014. – Т. 27. – № 1. – С. 50–53.
9. Бойко О.В. Влияние астраханского газоперерабатывающего завода на загрязнение воздуха производственных помещений и территории / О.В. Бойко, А.Х. Ахминеева, В.И. Бойко, Н.И. Гудинская // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95. – № 2. С. – 167–171.
10. Волосников, Д.К. Аномалии структуры и особенности синтеза гемоглобина в онтогенезе: современное состояние проблемы / Д.К. Волосников, Е.Н. Серебрякова // Гематология и трансфузиология. – 2010. – Т. 55, №1. – С. 36–40.
11. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: «Элби-СПб». – 2000. – 182 с.
12. Заяц Р.Г. Общая и медицинская генетика. Лекции и задачи: Серия «Учебники, учебные пособия» / Р.Г. Заяц, В.Э. Бутвиловский, И.В. Рачковская, В.В. Давыдов – Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. – 632 с.
13. Иржак Л.И. Дыхательная функция крови в условиях гипероксии / Л.И. Иржак, В.В. Гладилов, Н.А. Моисеенко – М.: Медицина, 1985. – 176 с.
14. Касьянова Т.Р. Диагностическое значение определения фетального гемоглобина у больных хроническим гепатитом и циррозом печени / Т.Р. Касьянова, Б.Н. Левитан, Ю.А. Кривенцев, Д.М. Никулина // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10–3. – С. 505–508.
15. Кривенцев Ю.А., Бисалиева Р.А., Гудинская Н.И., Кривенцева М.Ю., Кривенцева Л.А. Перспективы внедрения диагностического теста на плодовой гемоглобин в клиническую практику // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – С. 31–39. – URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=24898>.
16. Кривенцев Ю.А. Изучение уровня альфа2-макроглобулина человека у больных с ожоговой болезнью и аутоиммунными заболеваниями / Ю.А. Кривенцев, Д.М. Никулина, А.В. Самсонов // Комбустиология. – 2002. – № 12–13. – С. 18.
17. Кривенцев Ю.А. Иммунохимический анализ концентрации фетального гемоглобина в крови новорожденных мальчиков и девочек с внутриутробной гипоксией / Ю.А. Кривенцев, Д.М. Никулина, Р.А. Бисалиева // Омский научный вестник. – 2006. – Т. 46, № 9. – С. 272–274.
18. Кривенцев Ю.А. Строение и биологическая роль белков гемоглобинового профиля / учебное пособие для студентов медицинских и биологических факультетов высших учебных заведений : учебное пособие для студентов, обучающихся по специальностям: 060101 (040100) – Лечебное дело, 060103 (040200) – Педиатрия, 060104 (040300) – Медико-профилактическое дело / Ю. А. Кривенцев, Д. М. Никулина. – Астрахань.: Астраханская гос. мед. акад., 2007. – 101 с.
19. Никулина Д.М. Новый иммунохимический тест для лабораторной оценки состояния эритронов / Д.М. Никулина, Ю.А. Кривенцев, Р.А. Бисалиева, С.В. Лапеко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 12. – С. 27–30.
20. Сингер М. Гены и геномы: В 2 томах. Пер. с англ. / М. Сингер, П. Берг. – М.: Мир, – 1998. – 478 с.
21. Стародуб Н.Ф. Гетерогенная система гемоглобина: структура, свойства, синтез, биологическая роль / Н.Ф. Стародуб, В.И. Назаренко. – АН УССР, Институт молекулярной биологии и генетики. Киев. : Наукова думка, 1987. – 198 с.

22. Стоцкая, Г.Е. Фетальный гемоглобин у новорожденных детей в зависимости от гестационного возраста / Г.Е. Стоцкая, Л.Н. Юрченко // Лаб. дело. – 2006. – Т.28. – №11. – С.13–15.
23. Солоненко, Ю.Т. Фетальный гемоглобин как индикатор длительной гипоксемии / Ю.Т. Солоненко // Достижения мед. науки Беларуси. – 1999. – №4. – С.56–58.
24. Турна А.А. Проблема определения гемоглобина в лабораторной диагностике и методы ее решения / А.А. Турна // Поликлиника. – 2013. – №3. – С.48–53.
25. Филяев В.Н. Динамика уровня и структуры заболеваемости внутрибольничными инфекциями в астраханской области / В.Н. Филяев, О.В. Мартова, Л.М. Абросимова, К.Е. Семенов, Т.А. Мачнева, А.Г. Романова, О.В. Бойко, Р.Р. Ахмерова, Ю.В. Кондрашова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 3. – С. 17–18.
26. Шамратова В.Г. Роль фетального гемоглобина в адаптации к гипоксическому состоянию при ограниченной двигательной активности / В.Г. Шамратова, С.Р. Усманова, Е.Е. Исаева / Биотехнология – от науки к практике: Материалы Всеросс. конф. с междунар. участием. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2014. – Т.2. – С.81–85.
27. Alan N. Schechter. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine // Molecular Medicine Branch Blood. – 2008. – V. 112. – N. 10. – P. – 3927–3938.
28. Lee M.H. Associations between Enhanced Fetal Hemoglobin Levels and Ineffective Reticulocyte Production in Diabetics / M.H. Lee, J.H. Kim, M.W. Im // ActaHaematol. – 2009. – V.122. – N4. – P.247–251.
29. Manca, L. Disorder of synthesis of human fetal hemoglobin/ L. Manca, B.Masala // IUBMB Life. – 2008. – V.60. – P.94–111.
30. Wolk, M. Development of fetal haemoglobin-blood cells (F cells) within colorectal tumor tissues / M. Wolk, J.E. Martin, C. Reinus // J. Clin. Pathol. – 2006. – V.59. – P. 598–602.