

ГЕПСИДИН И В-ТАЛАССЕМИЯ*Назянин Чингиз кызы Гасанзаде, Таура Алимшах кызы Аскерова,
Гюльнара Аждар кызы Велиева, Рубая Гадир кызы Абилова*

(Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан, ректор – д.м.н., проф. Г.Ч. Герайбейли)

Резюме. Исследовано количество железосодержащих белков гепсидина, ферритина и лактоферрина у 65 больных с β -талассемией. Полученные данные показали, что в самом деле уровень трансферрина по сравнению с результатами лактоферрина низкие. Лактоферрин у больных транспортирует железо больше чем трансферрин. В этом обмене как гуморальный регулятор можно использовать показатели гепсидина, которые изменяются в зависимости от состояния больного и от генетических форм β -талассемии. Определение гепсидина у пациентов с β -талассемией может существенно расширить наши представления о патогенезе многих заболеваний, а для больных с β -талассемией может дать дополнительные уникальные возможности для проведения дифференциальной диагностики различных генетических форм анемии.

Ключевые слова: гепсидин; β -талассемия; сывороточное железо; сывороточный ферритин.

HEPCIDIN AND B-THALASSEMIA*N.Ch. Hassanzadeh, T.A. Askerova, G.A. Valiyeva, R.G. Abilova
(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)*

Summary. The amount of iron-containing proteins, hepcidin, ferritin, and lactoferrin in 65 patients with β -thalassemia has been investigated. The obtained data showed that in reality the level of transferrin in comparison with the results of the lactoferrin was lower. Lactoferrin in patients transport more amount of iron than transferrin. In this exchange as a humoral regulator you can use the indicators of hepcidin which varies depending on the condition of the patient and genetic forms of β -thalassemia. Determination of hepcidin in patients with β -thalassemia may significantly expand our understanding of the pathogenesis of many diseases. But for patients with β -thalassemia can provide additional unique capabilities for the differential diagnosis of various genetic forms of anemia.

Key words: hepcidin; β -thalassemia; serum iron; serum ferritin.

В последние годы заметно возрос интерес к проблеме перегрузки человеческого организма железом, при различных заболеваниях. К таким заболеваниям относятся талассемические синдромы, серповидноклеточная анемия, наследственный гемохроматоз, анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов и др. [1,2]. Наиболее выраженное увеличение запасов железа в организме, приводящее к гемосидерозу внутренних органов с развитием в них фиброза, наблюдается при большой β -талассемии [5,11].

Широкое распространение в Республике Азербайджан β -талассемии (в отдельных районах до 15%) приводит к неблагоприятному течению болезни, в связи с большим количеством накопления железа в различных органах больных с β -талассемией.

Железо – один из элементов человеческого организма. Она входит в состав таких биологически активных веществ, как гемоглобин, миоглобулин и др. Несмотря на то, что железо обильно представлено в окружающей среде, большинство его соединений, что значительно снижает степень его доступности к клеточным структурам и по этой причине недостаточность или избыток железа является общей медицинской и биологической проблемой. В то же время избыток свободного железа ведет к локальному повреждению тканей за счет усиления активности образования свободных радикалов, а также активации бактерий, использующих железо хозяина. Поэтому безопасный диапазон содержания железа в организме достаточно узок и строго контролируется для того, чтобы избежать как дефицита железа, так и его перегрузки.

Как установлено в последние годы, роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа выполняет гепсидин. Гепсидин обладает ярко выраженными антибактериальными свойствами. Подобно другим антибактериальным пептидам гепсидин способен разрывать бактериальную мембрану, что происходит за счет его структуры пространственного разделения боковых цепей гидрофильных (положительно заряженных) и гидрофобных (отрицательно заряженных). Постоянство молекулы гепсидина навело исследовате-

лей на мысль, что этот пептид предназначен также для специального взаимодействия с другими макромолекулами. Было отмечено, что уровень гепсидина в моче при развитии системной инфекции повышается в 100 и более раз. Другими авторами было показано, что гепсидин обладает блокирующим эффектом на транспорт железа повсеместно, включая внутренний эпителий, макрофаги, плаценту и другие типы клеток [4].

Гепсидин может считаться принципиальным железорегуляторным гормоном и является ключевым медиатором анемии и хронических заболеваний.

Неправильная гуморальная регуляция гепсидина выявляется в различных заболеваниях с анемиями.

Ферритин (СФ) первоначально был выделен из селезенки. В клетках слизистой оболочки синтезируется предшественник ферритина апоферритин (молекулярная масса 450 кДа), который при взаимодействии с гидроксидфосфатом железа образует ферритин [6].

Ферритин также участвует в процессе депонирования железа, который накапливается, главным образом, в печени, селезенке и в костном мозге [13]. Если количество парентерально введенного железа превышает емкость ферритинового депо, то избыток железа аккумулируется в печени в составе гемосидерина, который является производным частично деградированного ферритина [2].

Лактоферритин (ЛФ) является одним из компонентов иммунной системы организма, принимает участие в системе врожденного гуморального иммунитета, регулирует функцию иммунокомпетентных клеток и является белком острой фазы воспаления. Наиболее изученная функция лактоферрина регулирование содержания железа в организме. Корректная регуляция концентрации ионов железа в организме жизненно важна, поскольку железо участвует во многих метаболических процессах. Однако, избыток железа не менее вреден, чем его недостаток, и приводит к активации микробного роста, разрушению клеток под действием свободных радикалов. Предполагается, что роль лактоферрина при вскармливании заключается в маскировании железа в молоке. Лактоферрин выступает как фактор, лимити-

рующий содержание железа, доступного для микроорганизма, и связывая ионы «лишнего» железа и других металлов. Лактоферрин лишает патогенную флору жизненно важных микроэлементов. Другой главной биологической функцией этого белка считается транспорт ионов железа [3].

В крови железо транспортируется в форме трансферрина (СТ) – гликопротеидом. С молекулярной массой 76-77 кД, являясь белком плазмы, он обладает значительным генетическим полиморфизмом; описано более 20 вариантов нарушений первичной структуры трансферрина [7]. Трансферрин, принимая участие в обмене железа, транспортирует его между эритроидными элементами костного мозга и макрофагами. Он также регулирует транспорт железа в гепатоцитах. Комплекс железа – трансферрин проникает в цитозоль, где освобождается атом железа, а трансферрин выносятся из клетки, оставаясь способным к повторному и многократному связыванию ионов железа [8]. Однако, возможно, что трансферрин выполняет еще более важную, чем транспорт, функцию. Этот белок способен специфически узнавать синтезирующие гемоглобин ретикулоциты, и эта его способность к узнаванию обеспечивает доставку содержащегося в нем железа только к таким клеткам, которые специфически нуждаются в железе [9].

Таким образом, данные литературы показывают, что гепсидин совместно с другими железосодержащими белками может считаться принципиальным железорегуляторным гормоном, ключевым медиатором при наследственных заболеваниях крови и «мостом» между естественным иммунитетом и метаболизмом железа.

Цель исследования: изучение количества гепсидина и других железосодержащих белков у больных с β -талассемией для уточнения особенности их в дифференциальной диагностике, прогноза заболевания и, следовательно, в лечении.

Материалы и методы

Исследовано количество железосодержащих белков гепсидина, ферритина и лактоферрина у 65 больных с β -талассемией, верифицированной генетически. Из них 38 человек явились носителями гомозиготной (большой β -талассемии) и 27 носителями гетерозиготной (малой β -талассемии), в возрасте от 2 до 25 лет. 50 человек аналогичного возраста и пола без β -талассемии являлись контрольной группой.

Все участники исследования выражали добровольное информированное письменное согласие на участие в нём. Строго соблюдались принципы биомедицинской этики в процессе проведения исследования, мониторинг чего проводился локальным этическим комитетом Азербайджанского медицинского университета.

Нами использован комплекс диагностических методов: определение сывороточного железа с тестом фирмы «Human» (Германия); иммуноферментный метод для определения общего количества сывороточного трансферрина, ферритина. Определение гепсидина с помощью тестов фирмы (Cloud-Clone Corp; Eliza) США.

Распределение было проверено на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные представлялись в виде средних величин и их стандартного отклонения. Различия оценивались с использованием критерия Стьюдента. Критический уровень значимости составлял $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По нашим данным у гомозиготных больных с β -талассемией отмечено повышение сывороточного железа до $37,5 \pm 0,13$ мкмоль/л (норма $11,40 \pm 2,76$). Среди 27 больных с гетерозиготной β -талассемией изменения обмена железа были не так ярко выражены. Количество сывороточного железа было $33,4 \pm 1,2$ мкмоль/л (норма $11,40 \pm 2,76$).

Гетерозиготная β -талассемия по сравнению с гомозиготной формой вызывает легкие нарушения эритропоэза и не ассоциирована с серьезным риском перегрузки железа.

Наиболее информативным показателем запаса железа в организме является сывороточный ферритин. Содержание сывороточного ферритина повышается значительно раньше, чем железа в сыворотке. Уровень сывороточного ферритина у гомозигот выявлено $114,0 \pm 0,47$ (при норме в контрольной группе $68,0 \pm 33,5$). Данный показатель был выше в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой. Другой показатель обмена железа гепсидина у гомозиготных больных с β -талассемией во время падения гемоглобина был высоким $100,025 \pm 25,04$ (норма $60,0 \pm 8,5$) $p < 0,05$, что согласуется с данными Nemeth и соавт. В этих случаях потребности организма в эритропоэзе преобладают над контролем из-за избытка железа. При ухудшении состояния у гомозиготных больных (когда общий гемоглобин еще не дошел до критического уровня) содержание гепсидина может резко повышаться, достигая значений 1500-1800 пг/мл. Значительные изменения также мы наблюдали у гетерозиготных больных с β -талассемией. Содержание гепсидина во время ухудшения состояния больных увеличилось в 3,5 раза и достигало $213,04 \pm 96,12$ пг/мл, а при кризисе уменьшалось значительно (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гепсидина и феррокинетики у больных с β -талассемией

| Обследованные больные | Сывороточное железо, ммоль/л | Сывороточный ферритин, мкг/л | Уровень гепсидина, пг/мл |
|---|------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Гомозиготная β -талассемии (n=38) | $37,5 \pm 0,13$ | $114,0 \pm 0,47$ | $100,025 \pm 25,06$ |
| Гетерозиготная β -талассемии (n=27) | $33,4 \pm 1,2$ | $37,0 \pm 0,37$ | $213,04 \pm 96,12$ |
| Контрольная группа (n=50) | $11,40 \pm 2,71$ | $68,0 \pm 33,5$ | $60,0 \pm 8,5$ |

При изучении содержания трансферрина и лактоферрина мы установили, что уровень трансферрина по сравнению с лактоферрином ниже. У гомозигот содержание трансферрина было $1,415 \pm 0,0523$ г/л, у гетерозигот же $2,562 \pm 0,117$ (при норме в контрольной группе 2-3 г/л). Уровень лактоферрина не выявлено у гомозигот $20,1 \pm 1,18$ пг/мл, у гетерозигот $22,2 \pm 10,2$ пг/мл (норма $46 \pm 2,7$ пг/мл) $p < 0,05$ (табл. 2).

Таблица 2

Показатели гепсидина по сравнению с ферритином, трансферрином и лактоферрином

| Обследованные больные | Уровень гепсидина, пг/мл | Сывороточный ферритин, мкг/л | Трансферрин, г/л | Лактоферрин, пг/мл |
|--|--------------------------|------------------------------|---------------------|--------------------|
| Больные с гомозиготной β -талассемией (n=38) | $100,025 \pm 25,06$ | $2852,4 \pm 525$ | $1,4148 \pm 0,0523$ | $20,1 \pm 1,18$ |
| Больные с гетерозиготной β -талассемией (n=27) | $213,04 \pm 96,12$ | $405 \pm 3,9$ | $2,562 \pm 0,117$ | $22,2 \pm 10,2$ |
| Контрольная группа (n=50) | $60,0 \pm 8,5$ | $68,0 \pm 33,5$ | 2-3,6 | $46 \pm 2,7$ |

Согласно работ Nemeth и соавт., интерлейкин-1 стимулирует синтез лактоферрина, который связывает железо с большой аффинностью, чем трансферрин и железо, связанное с лактоферрином, забирается макрофагами и хранится в виде ферритина, тем самым затрудняя соединение железа с эритропоэзными клетками [9,10].

Полученные данные показали, что в самом деле уровень трансферрина по сравнению с результатами лактоферрина низкие. Лактоферрин у больных транс-

портирует железо больше чем трансферрин. В этом обмене как гуморальный регулятор можно использовать показатели гепсидина, которые изменяются в зависимости от состояния больного и от генетических форм β -талассемии.

Таким образом, следует подчеркнуть, что определение гепсидина у пациентов с β -талассемией может существенно расширить наши представления о патогенезе многих заболеваний, а для больных с β -талассемией может дать дополнительные уникальные возможности для проведения дифференциальной диагностики различных генетических форм анемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аскерова Т.А., Гасанзаде Н.Ч. Возрастные особенности обмена железа у больных с наследственным гемохроматозом // Проблемы биологии и медицины. – 2016. – Т. 3. Вып. 2. – С.90-93.
2. Аскерова Т.А., Гасанзаде Н.Ч. Оценка обмена железа у больных с различными генетическими формами β -талассемии // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17. №1. – С.60.
3. Костевич В.А., Соколов А.В., Захарова Е.Т., Васильев В.Б. Анализ содержания и насыщенности железом и медью лактоферрина в молоке у женщин с первого дня и до 5 лет лактации // Медицинский академический журнал. – 2014. – №2. – С.20-23.
4. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева А.И. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. №1. – С.67-74.
5. Эфендиева Э.Г., Даикова Н.Г. Влияние десфералотерапии на показатели обмена железа у больных с промежуточной формой β -талассемии // Гематология и трансфузиология. – 1987. – №9. – С.23-26.
6. Bademan H.H., Tanzi-Fetta R.F., Schröter-Urban H., et al. Ferritin in erythrocytes and plasma of patients with iron overload // Blut. – 1985. – Vol. 51. №1. – P.25-31.
7. Evans R.W., Bomford A.C. Studies on a human transferrin variant // Dept., Gnu's nosp. med. seh. London, Biochem, Soc. Trans. – 1984. – Vol. 12. №5. – P.661.

REFERENCES

1. Askerova T.A., Gasanzade N.Ch. Age peculiarities of iron metabolism in patients with hereditary hemochromatosis // Problemy biologii i mediciny. – 2016. – Vol. 3. Is. 2. – P.90-93. (in Russian)
2. Askerova T.A., Gasanzade N.Ch. Assessment of iron metabolism in patients with different genetic forms β -thalassemia // Allergologiya i immunologiya. – 2016. – Vol.17. №1. – P.60. (in Russian)
3. Kostevich V.A., Sokolov A.V., Zaharova E.T., Vasil'ev V.B. Analysis of the content and richness in iron and copper, lactoferrin in milk from women from the first day and up to 5 years of lactation // Medicinskij Akademicheskij zhurnal. – 2014. – №2. – P.20-23. (in Russian)
4. Levina A.A., Kazjukova T.V., Cvetaeva A.I., et al. Hepsidin as a regulator of iron homeostasis // Pediatrija. – 2008. – Vol. 87. №1. – P.67-74. (in Russian)
5. Jefendieva Je.G., Dashkova N.G. Desperateley Impact on indicators of iron metabolism in patients with the intermediate form β -thalassemia // Gematologija i transfuziologija. – 1987. – №9. – P.23-26. (in Russian)
6. Bademan H.H., Tanzi-Fetta R.F., Schröter-Urban H., et al. Ferritin in erythrocytes and plasma of patients with iron overload // Blut. – 1985. – Vol. 51. №1. – P.25-31.
7. Evans R.W., Bomford A.C. Studies on a human transferrin variant // Dept., Gnu's nosp. med. seh. London, Biochem, Soc. Trans. – 1984. – Vol. 12. №5. – P.661.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 22.11.2016 г.

8. Hardy L., Hansen J.L., Kushnar J.I., Knisely A.S. Neonatal haemochromatosis. Genetic analysis of transferrin-receptor, Hapoferritin and lapoferritin loci and of the human leucocyte antigen class I region // Am. J. Pathol. – 1990. – Vol. 137. №1. – P.149-153.
9. Lombard M., Borhford A.B., Polson R.J., Williams R. Differential expression of transferrin receptors in duodenal mucosain iron overloads. Evidence for a site-specific defect in genetic hemostasis // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 98. №4. – P.976-984.
10. Nemeth E., Valore E.V., Territo A., et al. Severe iron Hepsidin a putative mediator of inflammation is a type II acute-phase protein // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P.2461-2463. – DOI: 10.1182/blood-2002-10-3235
11. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., et al. IL-6 mediates hypoferremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepsidin // J Clin Invest. – 2004. – Vol. 113. №9. – P.1271-1276. – DOI: 10.1172/JCI20945
12. Pippard M.G. Iron overload and iron chelation therapy in thalassaemia and sickle cell hemoglobinopathies // Acta Haematol. – 1987. – Vol. 78. №2-3. – P.206-211.
13. Woorwood M. Iron and haemochromatosis // J. Zaherit Metabol. Disease. – 1983. – №1. Suppl. – P.217-222.
14. Zanella A., Grodelli L., Berzuini A., et al. Sentitivity and predictive value of serum ferritin and fry erythrocyte protorhyrin for iron deficiency // J. Lab. Clin. Med. – 1989. – Vol. 113. №1. – P.73-78.

Информация об авторах:

Гасанзаде Назянин Чингиз кызы – сотрудник, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23; Аскерова Таира Алимшах кызы – д.м.н., профессор; Велиева Гюльнара Аждар кызы – сотрудник; Абилова Рубая Гадир кызы – сотрудник.

Information About the Authors:

Hasanzade Nasyanin Chingiz gizi – employee, Azerbaijan, Baku, Bakikhanov str., 23; Askerova Taira Alimshah gizi – MD, PhD, DSc (Medicine), professor; Veliyeva Gyulnara Ajdar gizi – employee; Abilov Rubai Gadir Qizi – employee.