



Институт Биохимии им. А.Н. Баха  
ФИЦ Биотехнологии РАН

# Гемоглобин – VIP (very important protein)

Топунов А.Ф.



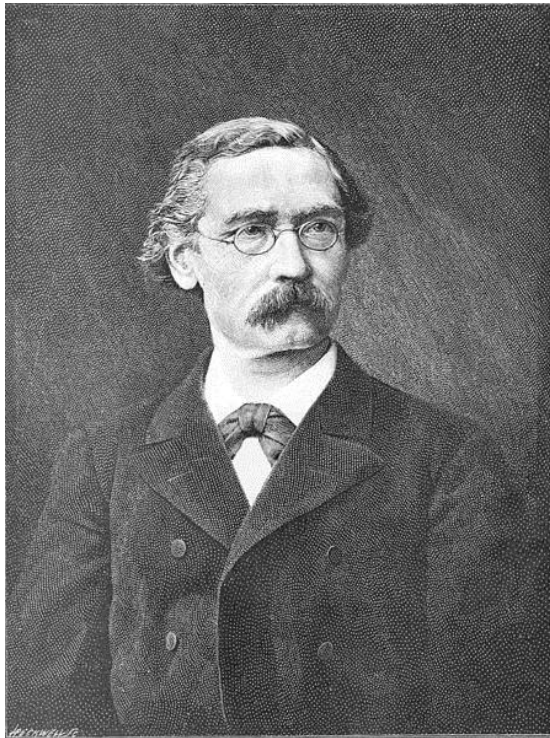
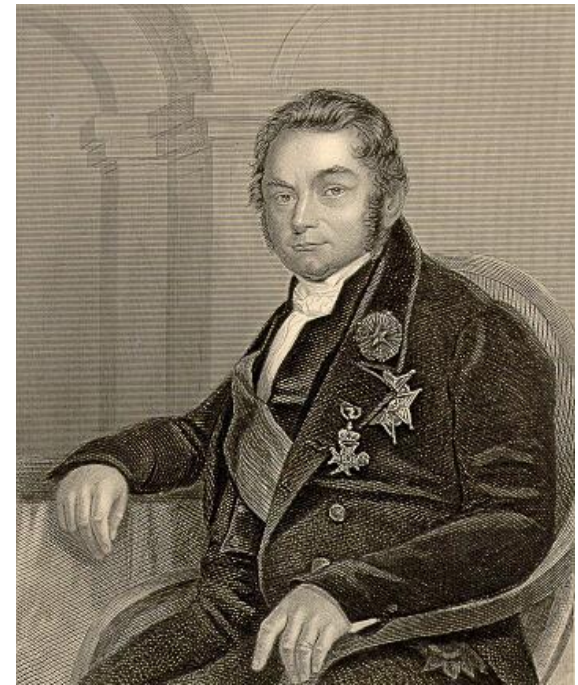
В 2014 году исполнилось  
150 лет термину «Гемоглобин»

Доменико Гусмано ГАЛЕАЦЦИ  
(1686-1775)

Установил наличие железа в крови (1746).

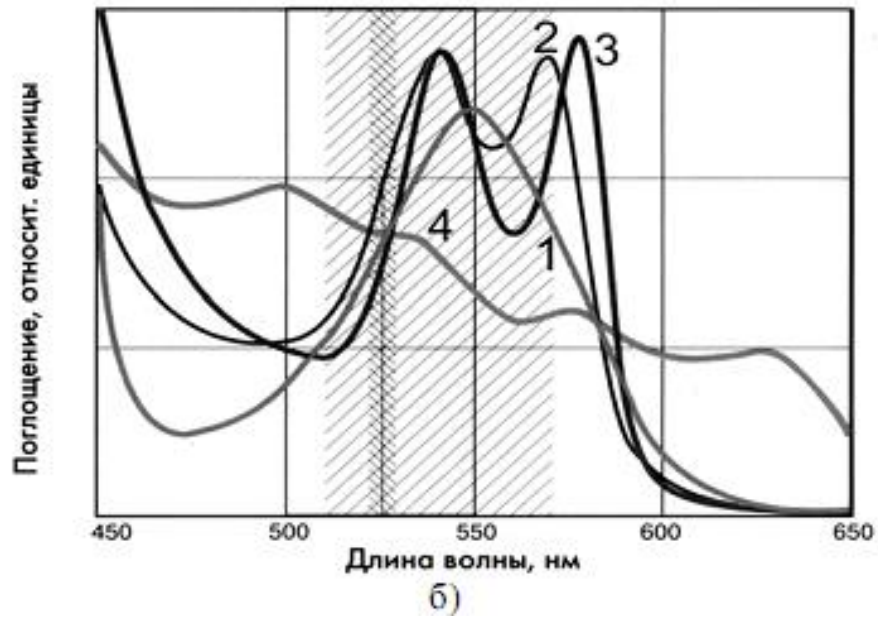
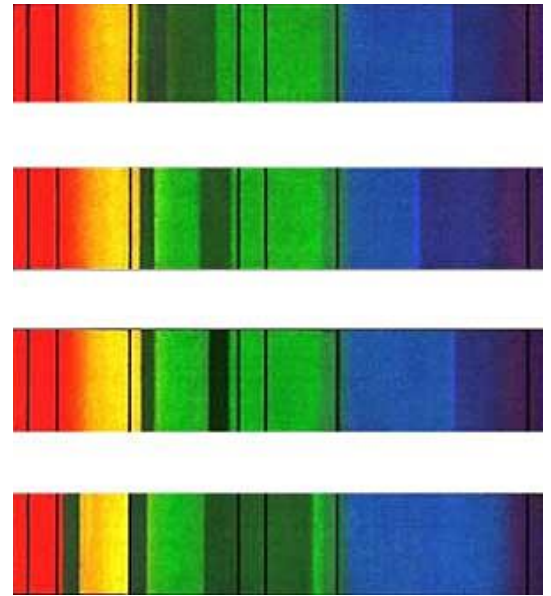
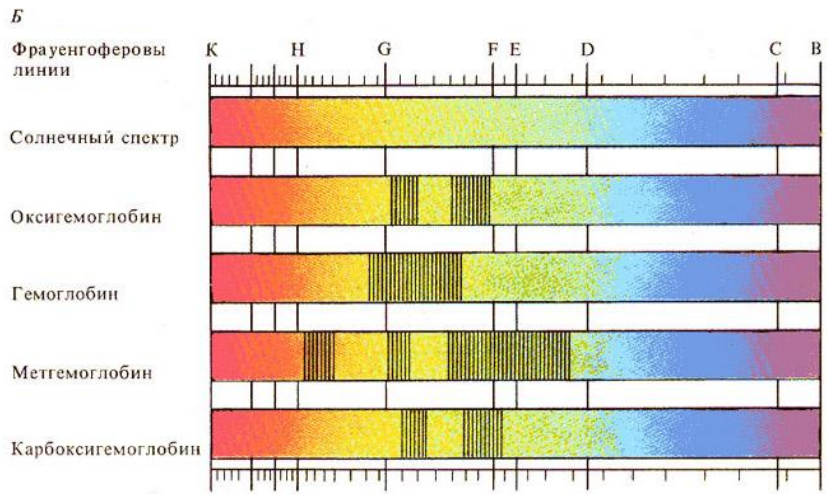
Винченцо Антонио МЕНГИНИ  
(1704 – 1759)

Показал, что железо содержится в «красных  
корпускулах» (эритроцитах) (1747).



Йенс Якоб БЕРЦЕЛИУС (1779 – 1848)  
показал, что железосодержащий компонент  
гемоглобина является гематином (1831).

Эрнст Феликс Иммануил ГОППЕ-ЗЕЙЛЕР  
(1825 – 1895),  
предложил термин «Гемоглобин», обнаружил  
характерные спектры Hb (1864), разработал  
метод обнаружения карбоксигемоглобина  
в крови трупа (проба Гоппе-Зейлера).



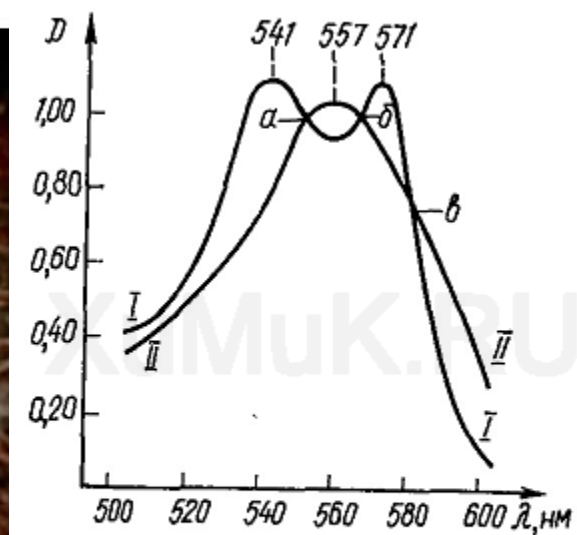
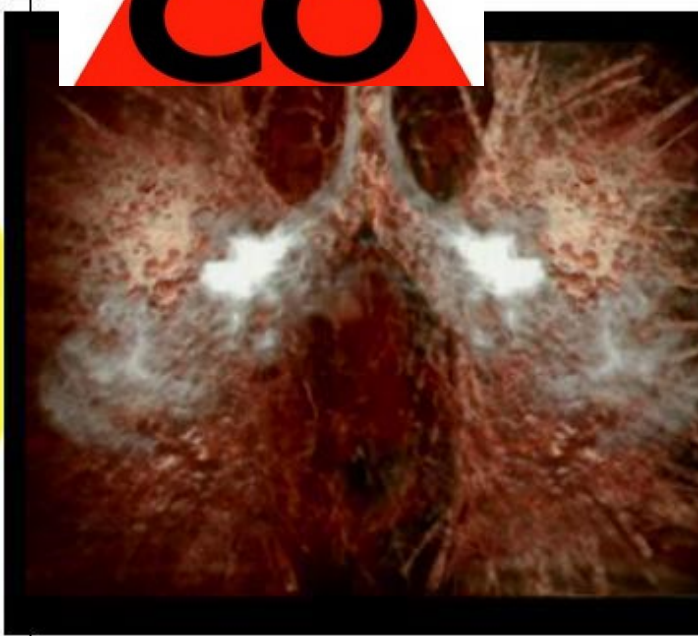
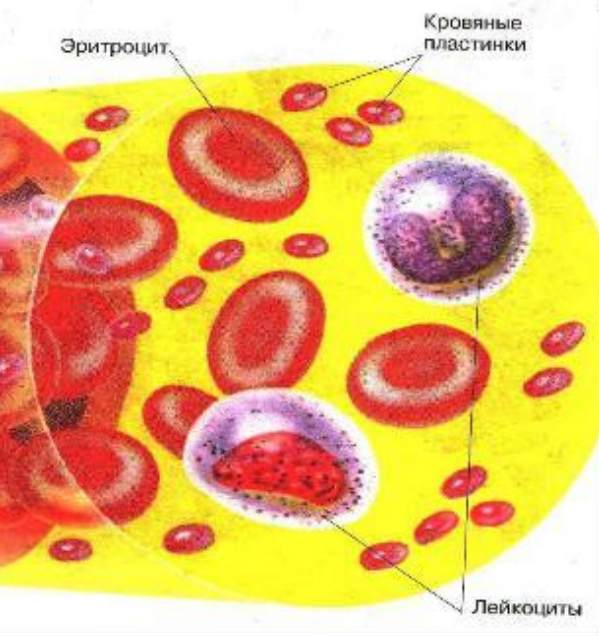
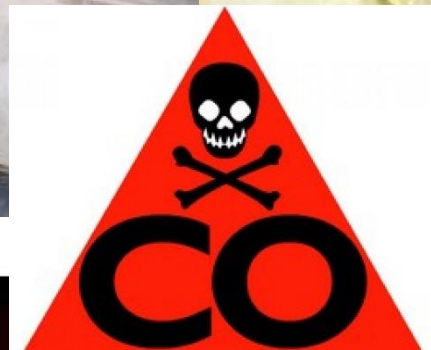
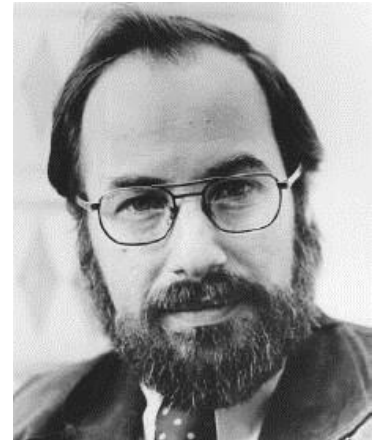
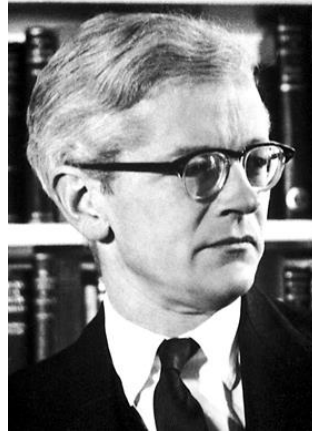
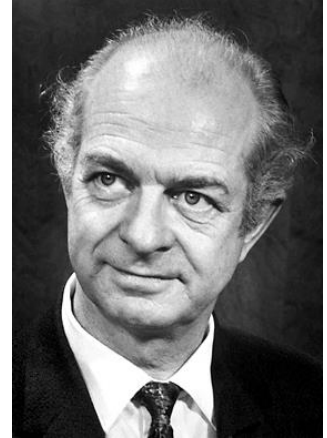
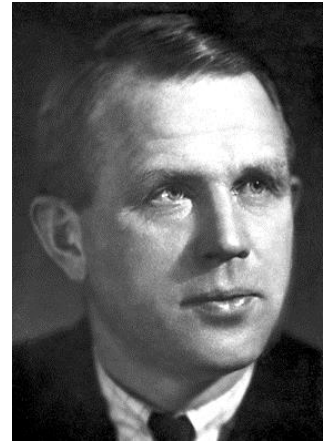


Рис. 10. Спектр поглощения карбоксигемоглобина (I) и дезоксигемоглобина (II).



# ИСТОРИЯ БИОХИМИИ

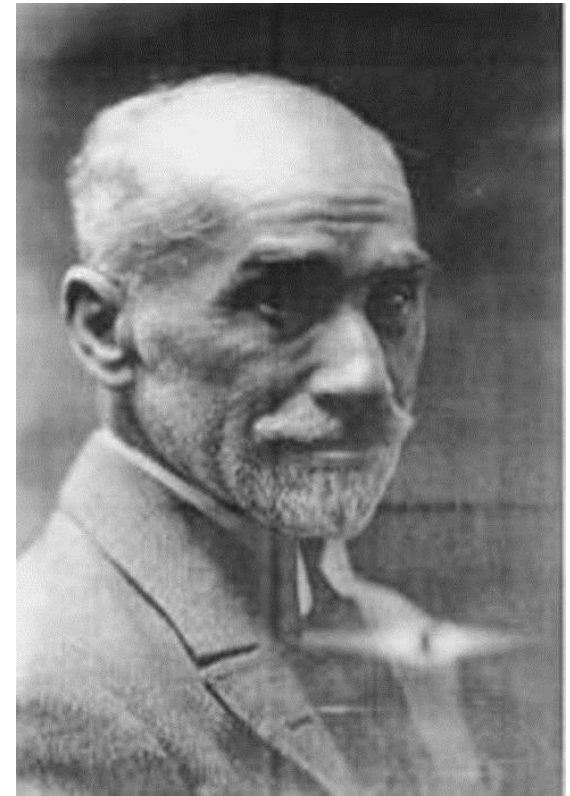


*Marceli Nencik*

Марцеллий Вильгельмович  
**НЕНЦКИЙ**  
(1847 - 1901)

Выяснил химический состав гема.  
Совместно с Мархлевским  
показал химическое родство  
гемоглобина и хлорофилла  
(1897-1901).

**В 1897 г. выдвинул гипотезу о генетической близости гемоглобина и хлорофилла. Высказал идею, что для глубокого понимания эволюции живого мира необходимо сравнение химического состава клеток и обмена веществ.**



Леон Павел  
**МАРХЛЕВСКИЙ**  
(1869 - 1946)

**М.В. Ненцкий. О биологических соотношениях между красящим веществом листьев и крови, «Архив биологических наук», 1897, т. 5, с. 304—10.**





Михаил Семенович  
ЦВЕТ  
(1872 - 1919)

Разработал метод  
хроматографии (1900-1903).  
Разделил пигменты листа.

В 1900 г. считал  
лишенным логики  
соображение, что из  
красящих веществ  
крови и листьев можно  
получить почти  
одинаковые дериваты.  
В 1901 г. пишет о  
замечательной  
аналогии между  
производными  
гемоглобина и  
хлорофилла.

Не допускал  
общего  
происхождения  
хлорофилла и  
гемоглобина.



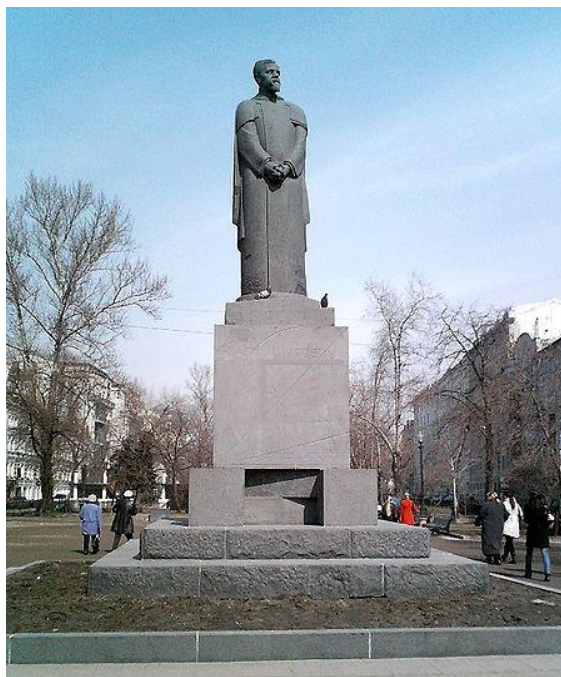
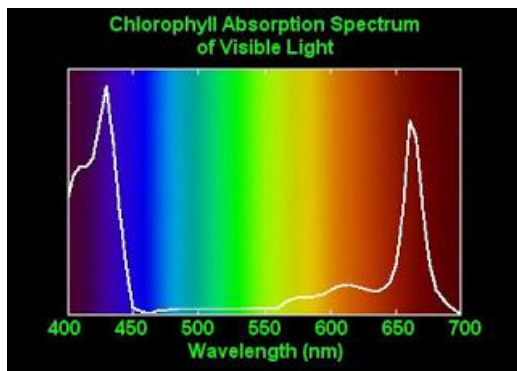
Рихард Мартин  
ВИЛЬШТЕТТЕР  
(1872 - 1942)  
Нобелевская премия  
(1915)

«за исследования красящих  
веществ растительного  
мира, особенно  
хлорофилла».

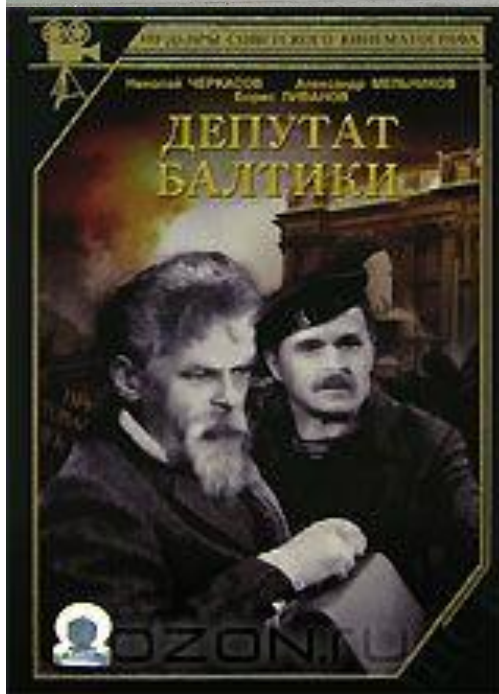


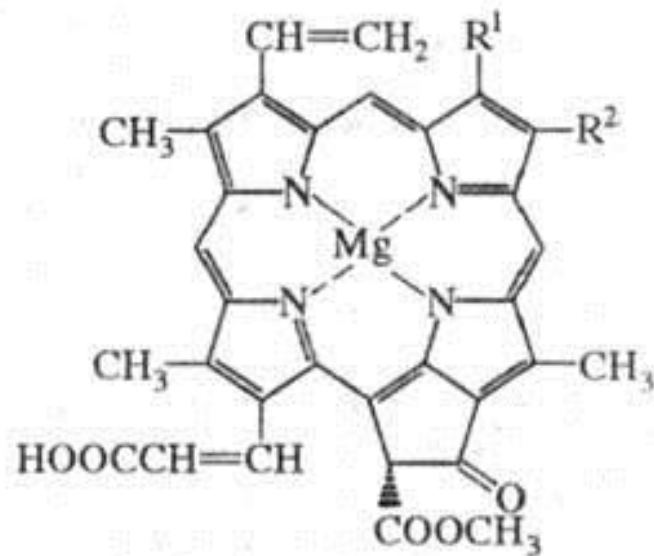
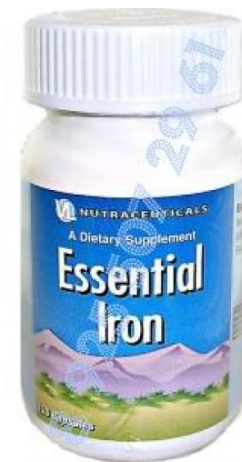
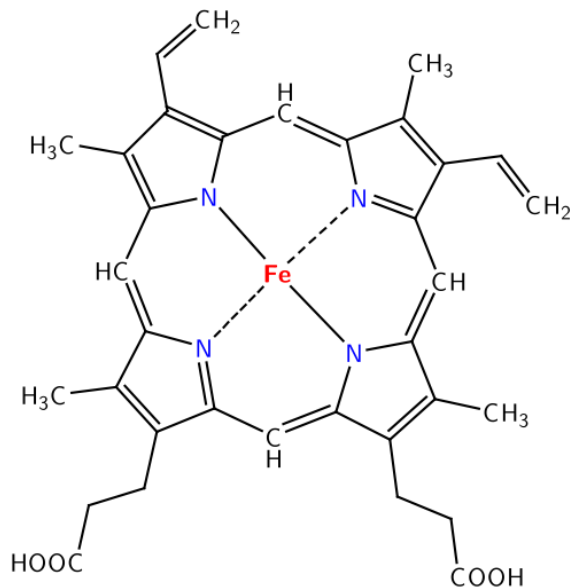


Климент Аркадьевич  
ТИМИРЯЗЕВ  
(1843 – 1920)  
Показал роль  
хлорофилла в процессе  
фотосинтеза.



Поддерживал  
идеи Ненцкого об  
эволюционной  
близости  
гемоглобина и  
хлорофилла (1907,  
1915), в том числе  
по спектральным  
свойствам.

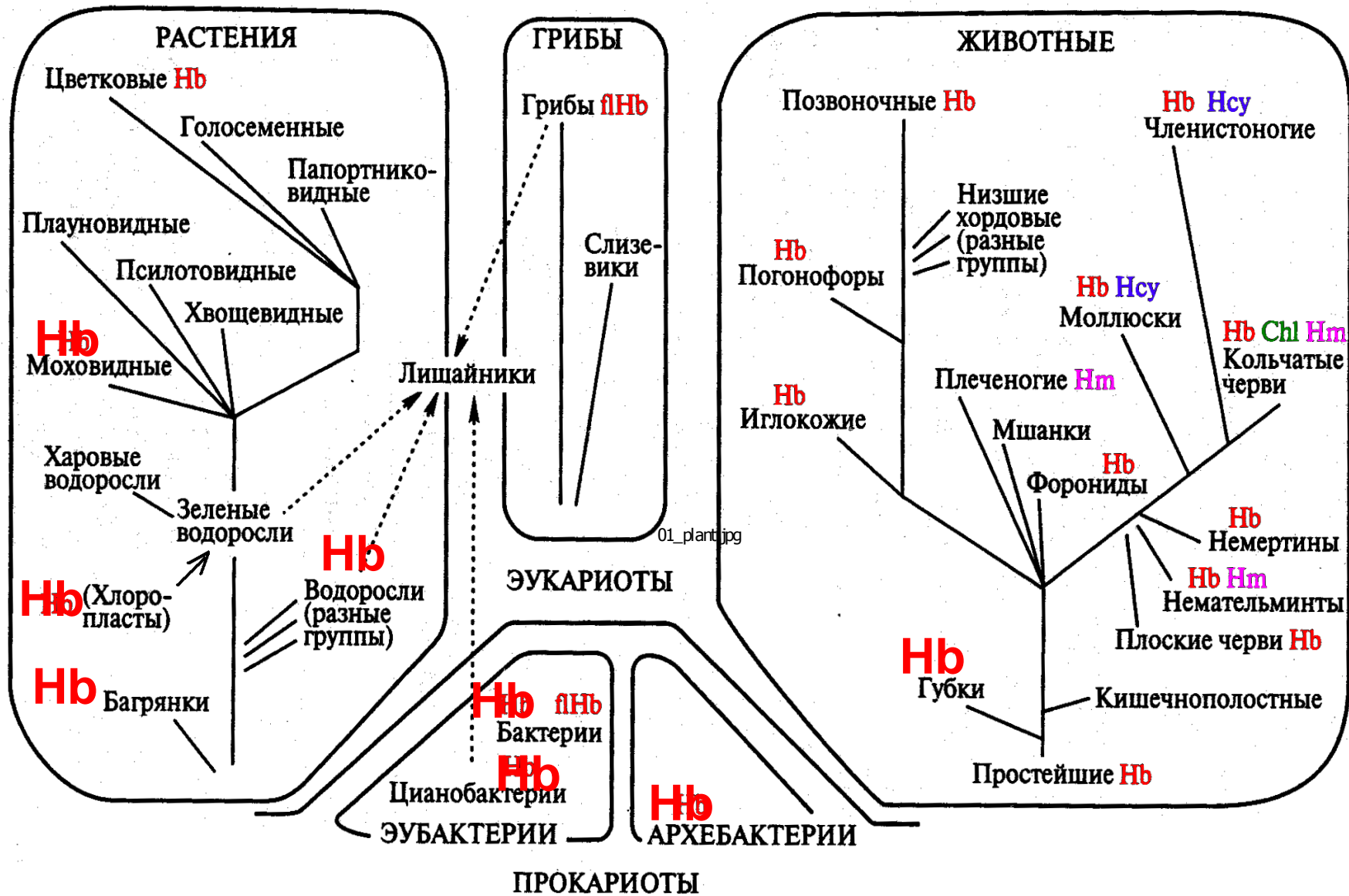




II

Ханс ФИШЕР  
(1881 - 1945)  
Нобелевская премия  
(1930)  
«за исследования по  
конструированию гемина и  
хлорофилла, особенно за  
синтез гемина».

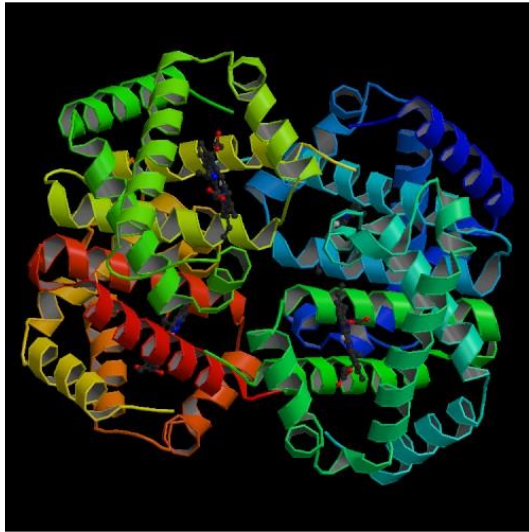




Распространение гемоглобинов у представителей различных царств живой природы.

**Hb** — гемоглобин (включая Mb и Lb), **flHb** — флавогемоглобин, **Chl** — хлорокруорин, **Hm** — гемэритрин, **Hcy** — гемоцианин

## Human hemoglobin



## Sperm whale myoglobin



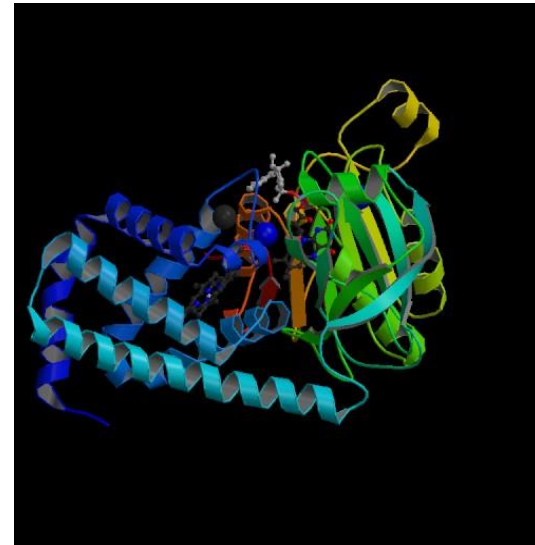
## “Truncated” Hb

*Mycobacterium tuberculosis*



## Flavo-hemoglobin

*Escherichia coli*



**ФИЗИОЛОГИЯ  
И БИОХИМИЯ  
ЖИВОТНЫХ**

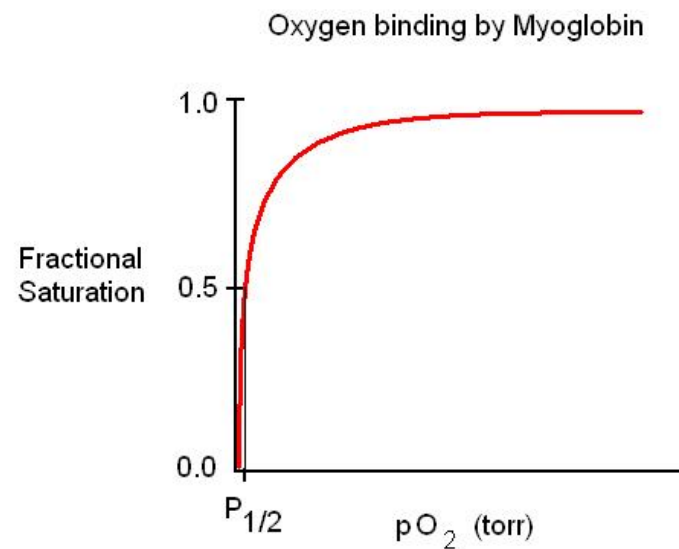
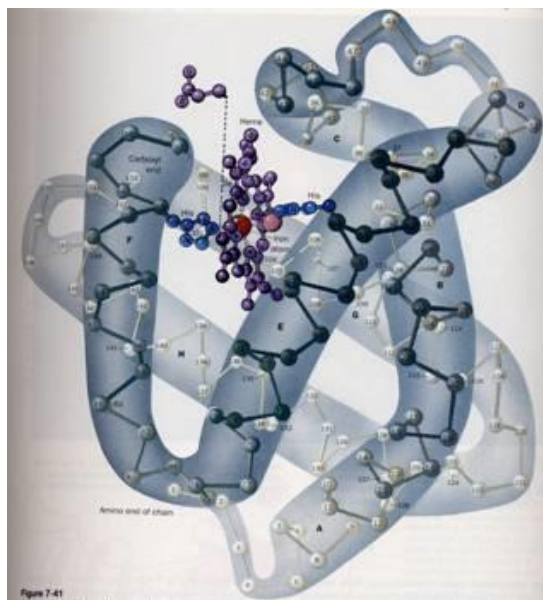
# Миоглобин – хранилище кислорода



Джон Коудери  
КЕНДРЬЮ  
(1917 - 1997)  
Нобелевская премия  
(1962)  
«За исследования  
структуры глобулярных  
белков»



Flickr: FootosVanRobin



**Домашняя свинья**  
**(*Sus scrofa domesticus*)**



**Кашалот**  
**(*Physeter catodon*)**



Длительное ныряние – нужно больше кислорода –  
в мышцах больше миоглобина



**Большеглазый тунец**  
(*Thunnus obesus*)

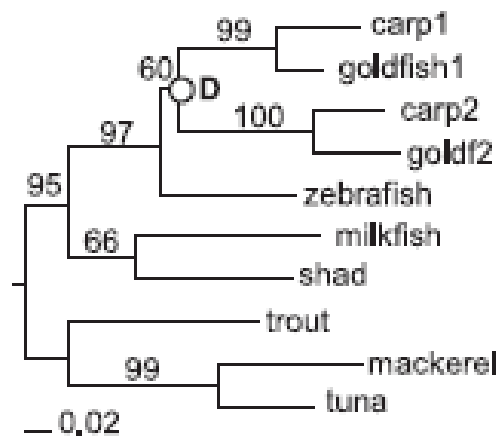


**Морская камбала**  
(*Pleuronectes platessa*)



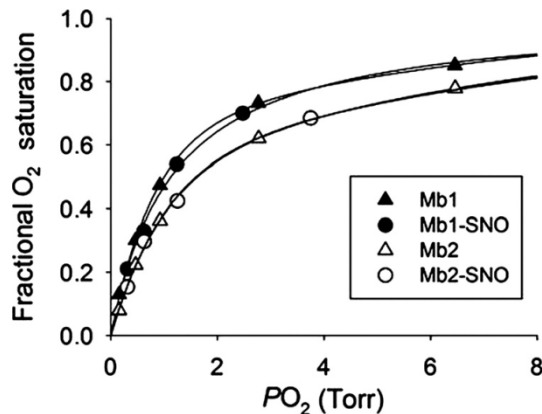
Активное плавание – нужно больше кислорода –  
в мышцах больше миоглобина

# Синтез изоформы миоглобина в мозгу карпа

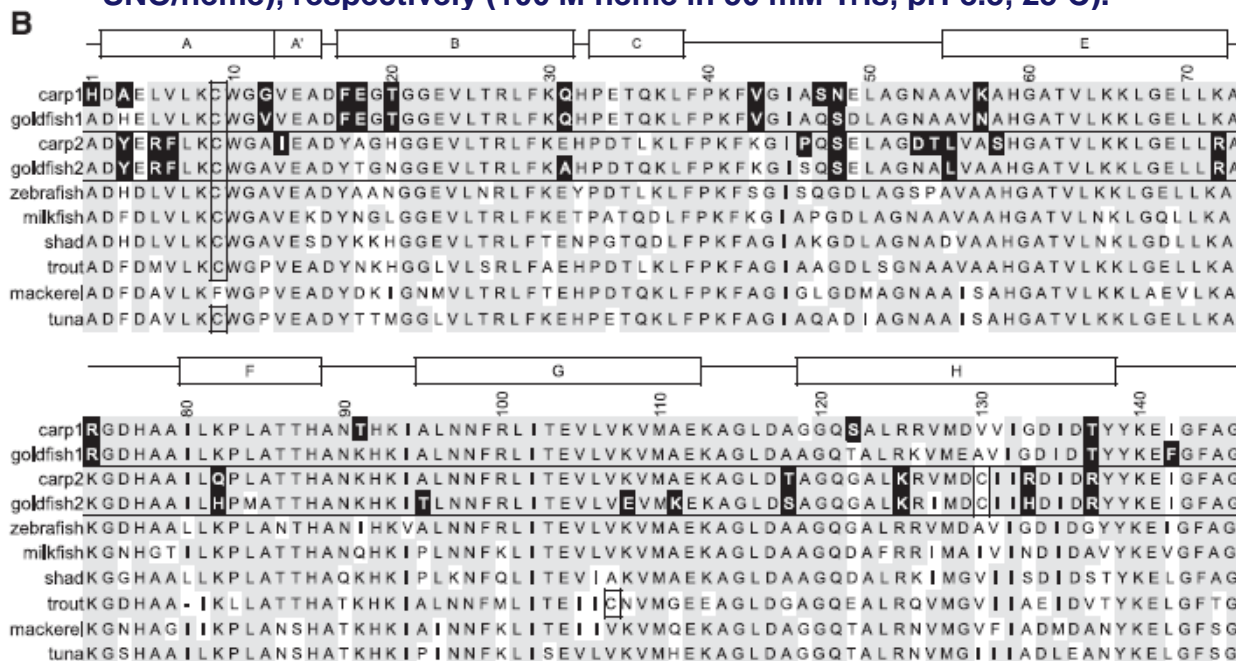


Молекулярная филогения  
миоглобинов  
некоторых костистых рыб

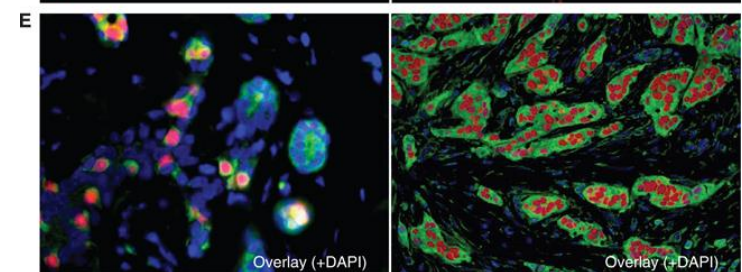
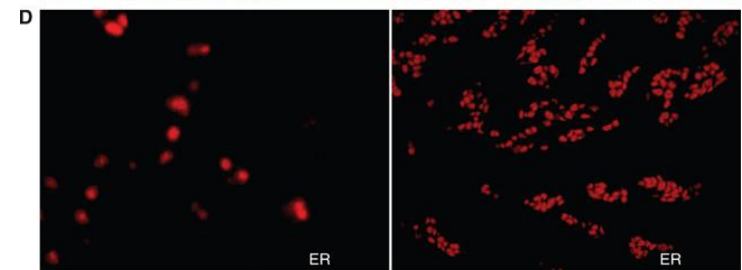
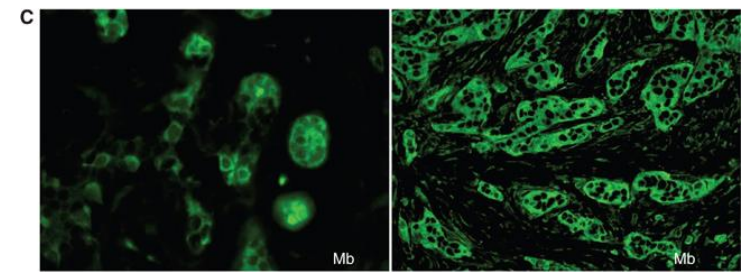
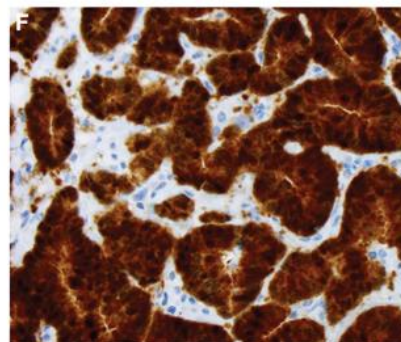
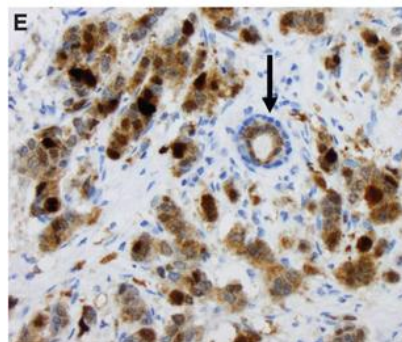
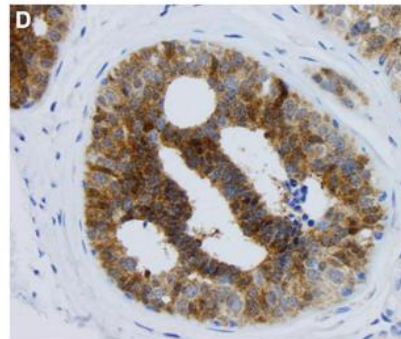
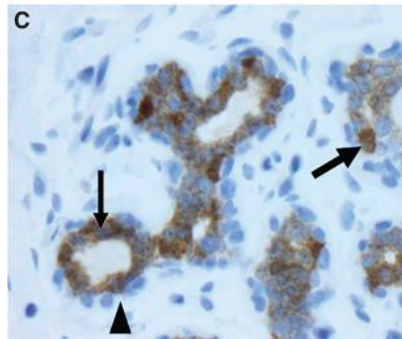
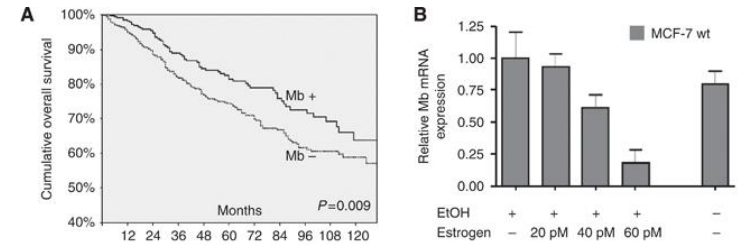
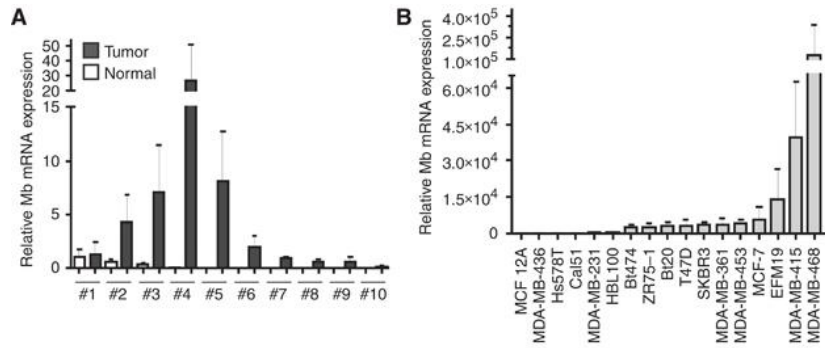
Сравнение первичных  
последовательностей  
миоглобинов  
некоторых костистых рыб



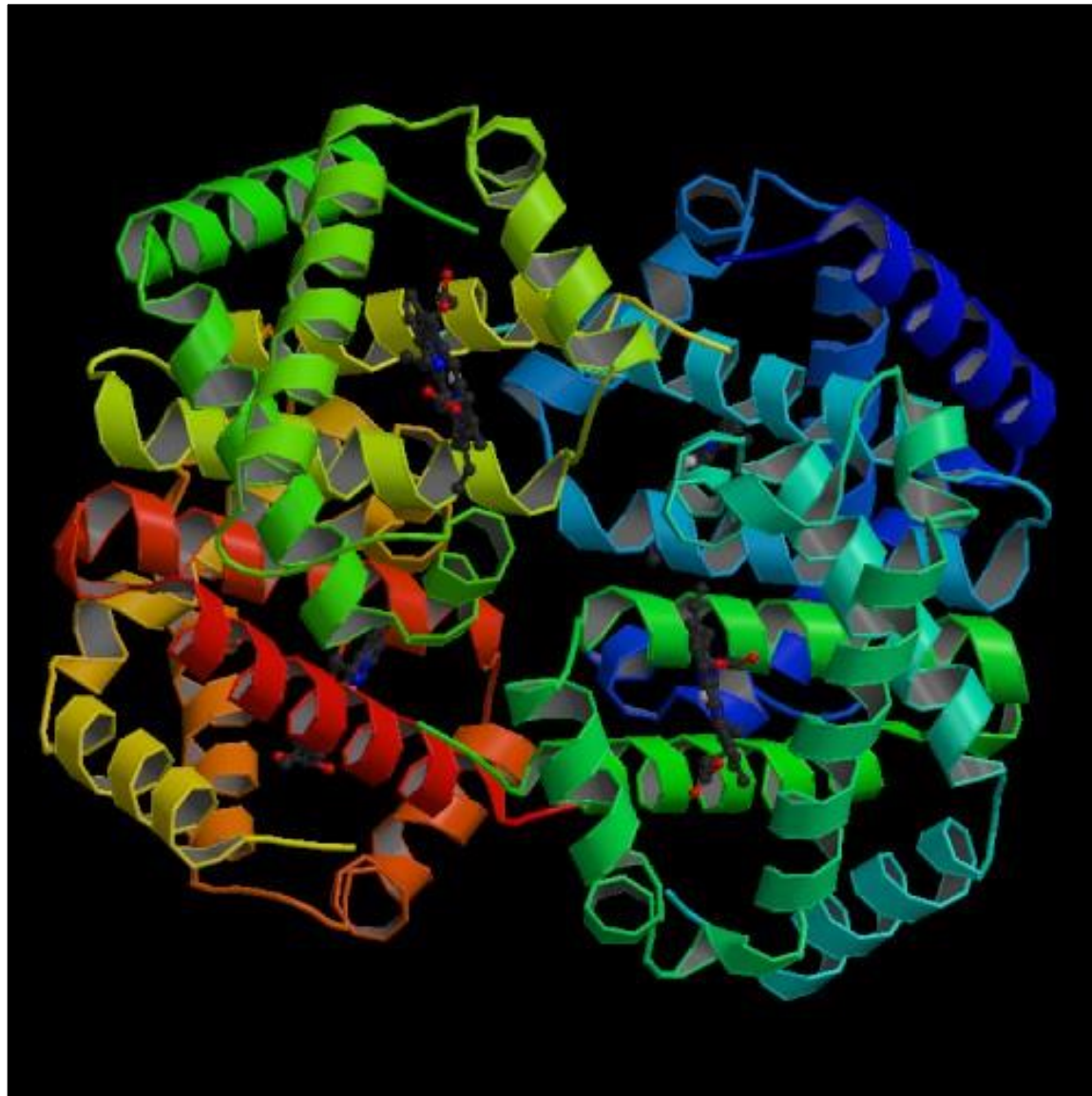
Representative O<sub>2</sub> equilibrium curves showing changes in the *P*<sub>50</sub> of Mb1 and Mb2 when converted to Mb1-SNO (0.42 SNO/heme) and Mb2-SNO (0.32 SNO/heme), respectively (100 M heme in 50 mM Tris, pH 8.3, 25°C).



# Синтез миоглобина как маркер при раке груди человека

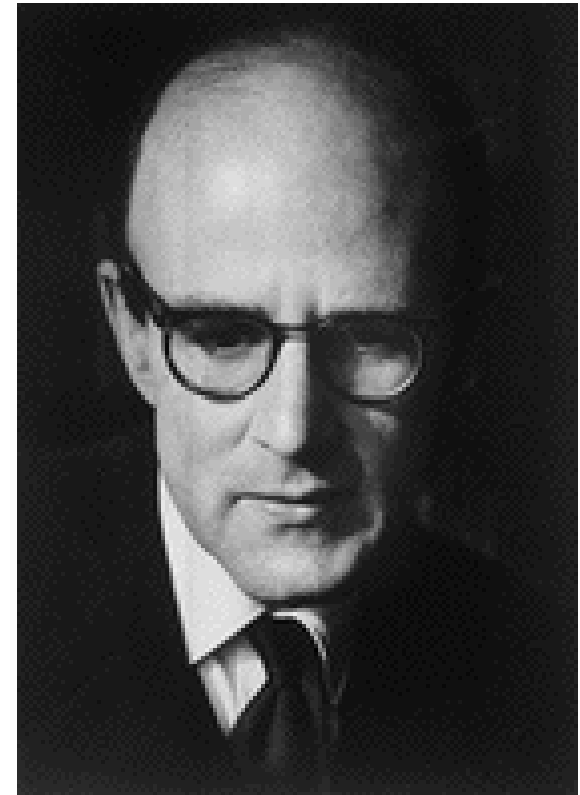
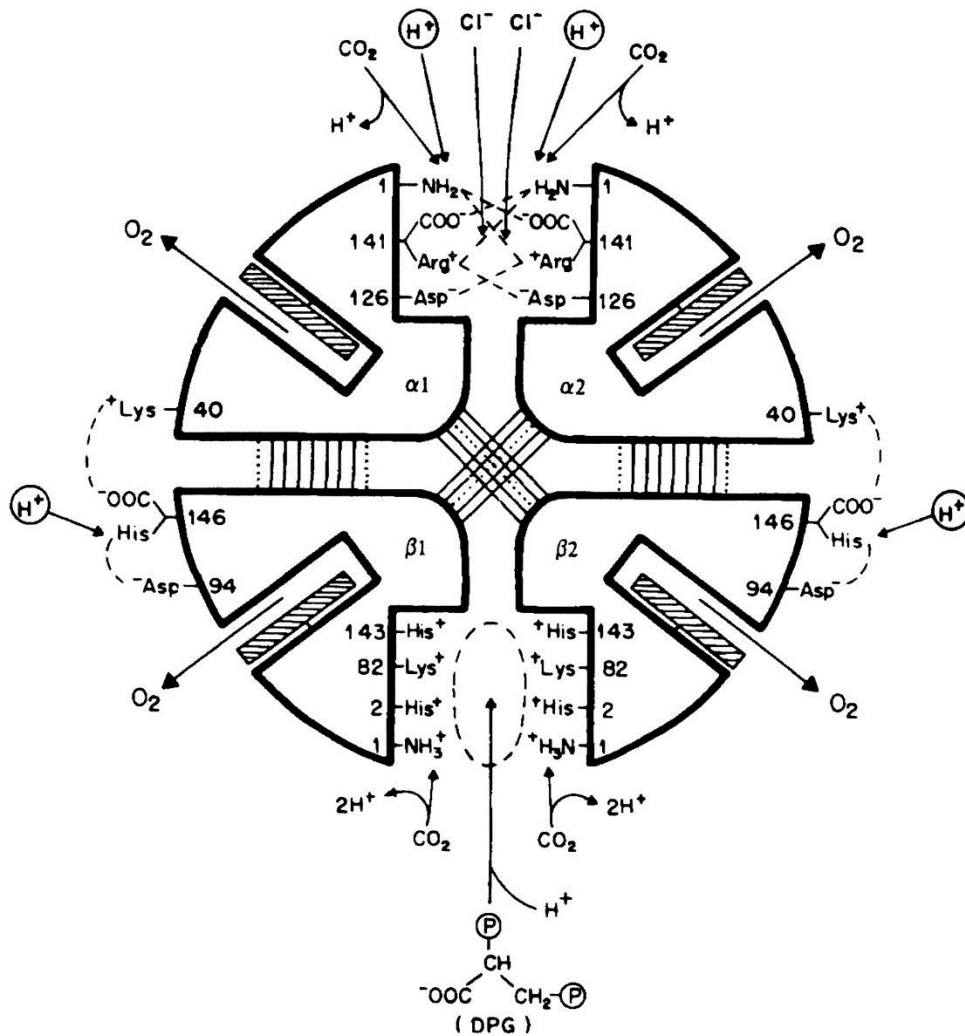






# Аллостерические взаимодействия тетрамерного гемоглобина (Перутц, 1987)

Integrative and  
Comparative Biology



ПЕРУТЦ (Perutz), Макс Фердинанд  
19 мая 1914 г. – 6 февраля 2002 г.  
Нобелевская премия по химии, 1962 г.  
(совместно с Джоном К. Кендрию)



Макс Фердинанд  
ПЕРУТЦ  
(1914 - 2002)  
Нобелевская премия  
(1962)  
«За исследования структуры  
глобулярных белков»



JACQUES MONOD

## From enzymatic adaptation to allosteric transitions

*Nobel Lecture, December 11, 1965*

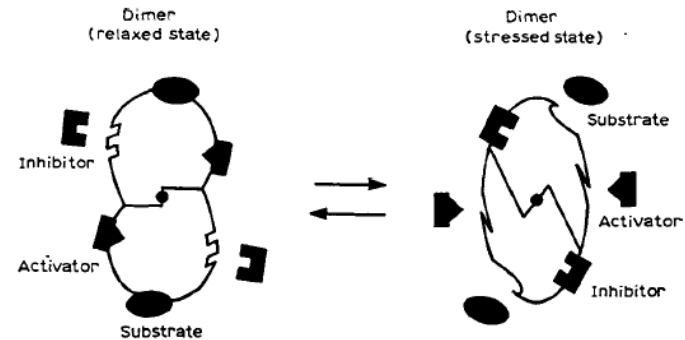


Fig. 6. Model of allosteric transition produced in a symmetrical dimer. In one of the two conformations, the protein can attach itself to the substrate as well as to the activating bond. In the other conformation, it can attach itself to the inhibiting bond.

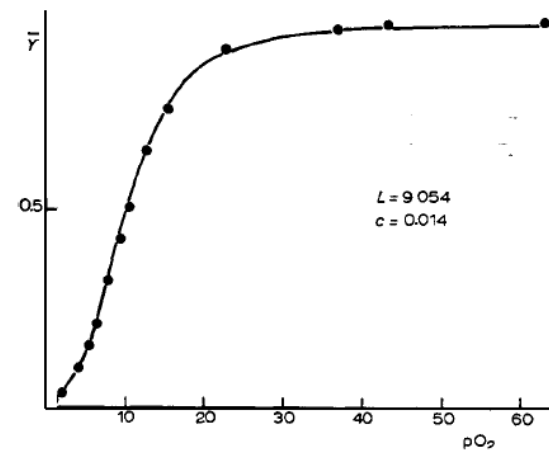


Fig. 7. Saturation of hemoglobin with oxygen. Abscissa: partial pressure of  $O_2$ . Ordinate: saturated fraction. The points correspond to experimental points<sup>31</sup>. The interpolation curve was calculated from a theoretical model essentially similar to that of Fig. 6.



Жак Люсьен МОНО  
(1910 - 1976)

Нобелевская премия (1965)  
«За открытия, касающиеся  
генетического контроля синтеза  
ферментов и вирусов»







Oxygen binding by Myoglobin

Fractional Saturation

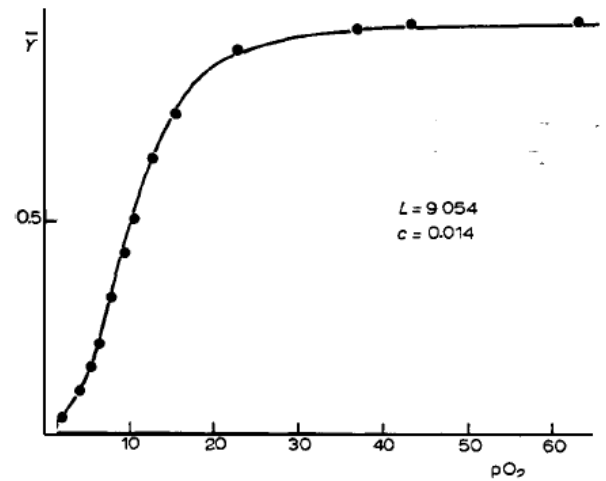
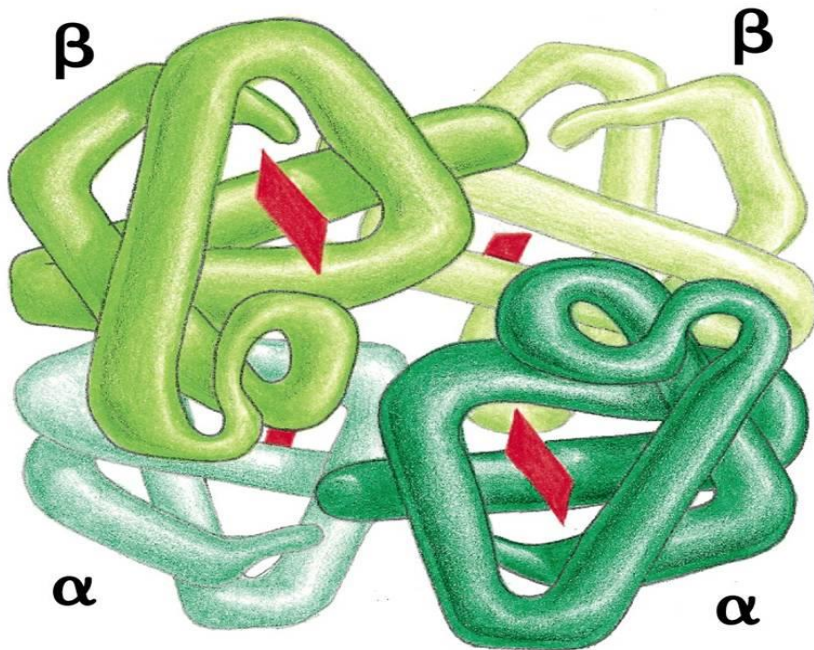
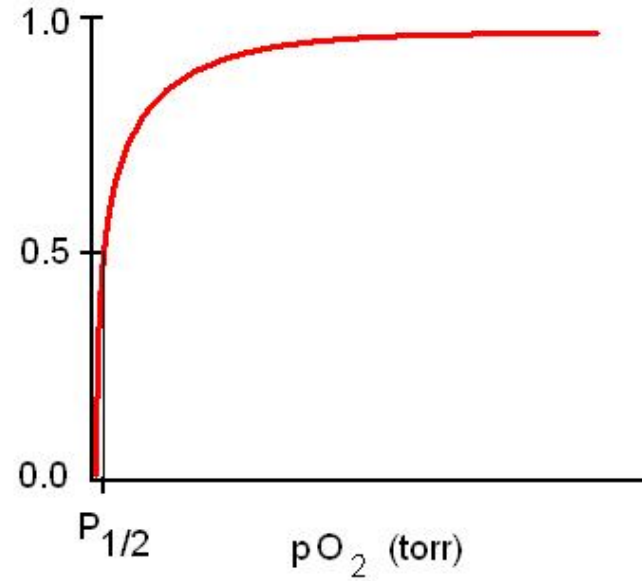
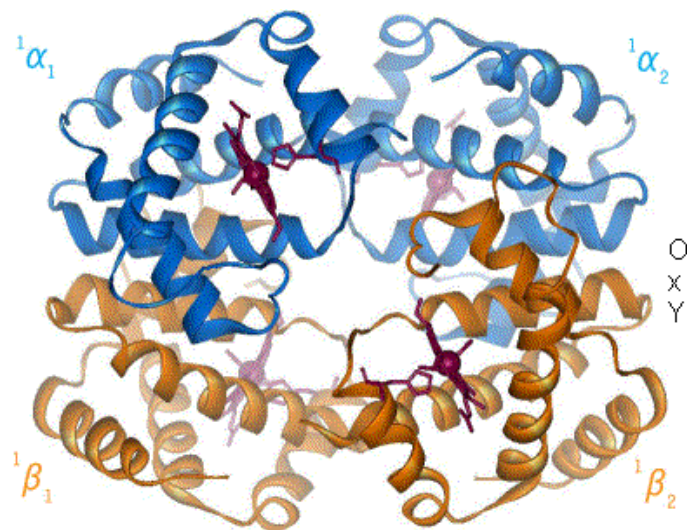
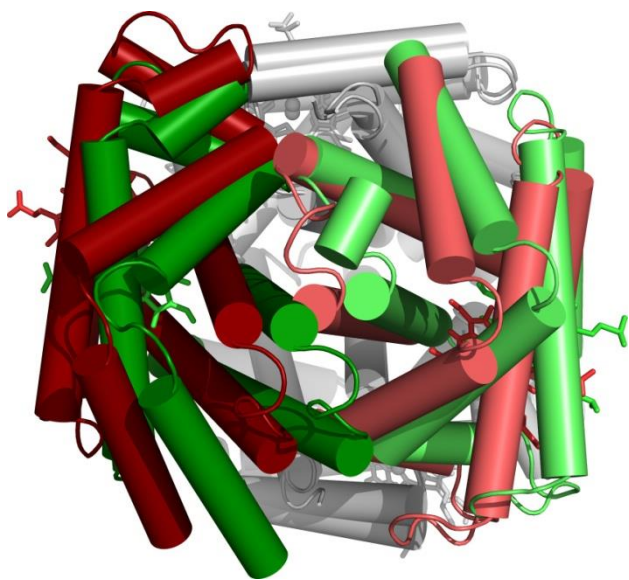
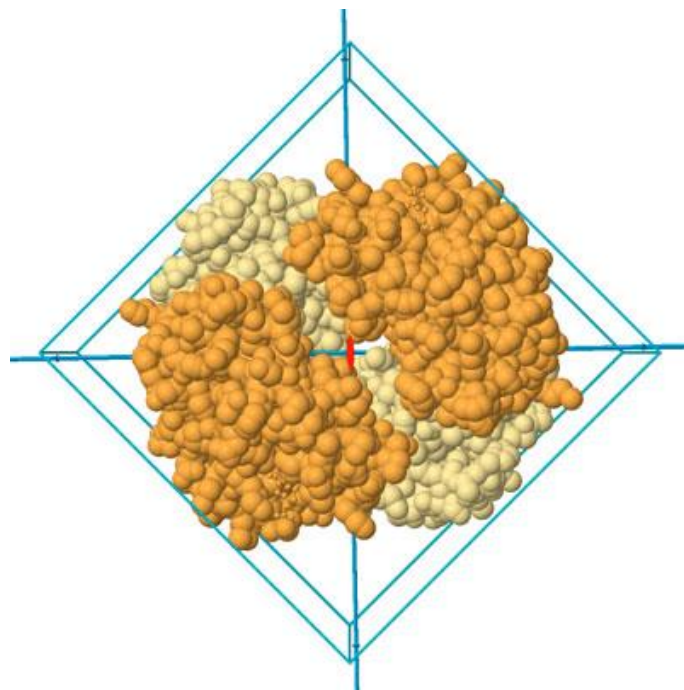
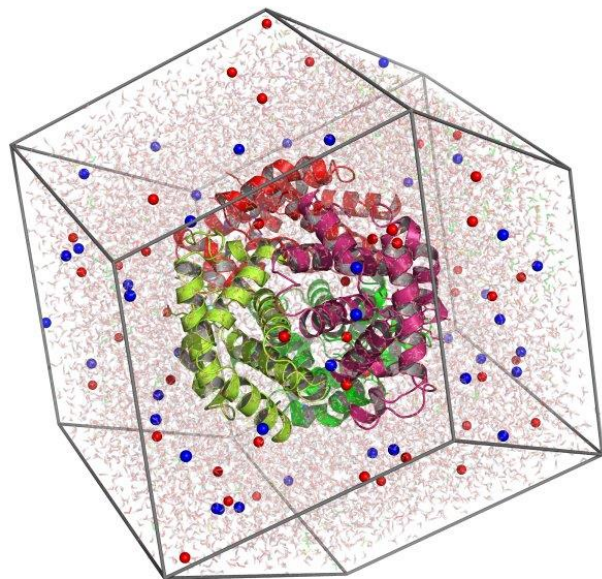


Fig. 7. Saturation of hemoglobin with oxygen. Abscissa: partial pressure of  $O_2$ . Ordinate: saturated fraction. The points correspond to experimental points<sup>51</sup>. The interpolation curve was calculated from a theoretical model essentially similar to that of Fig. 6.



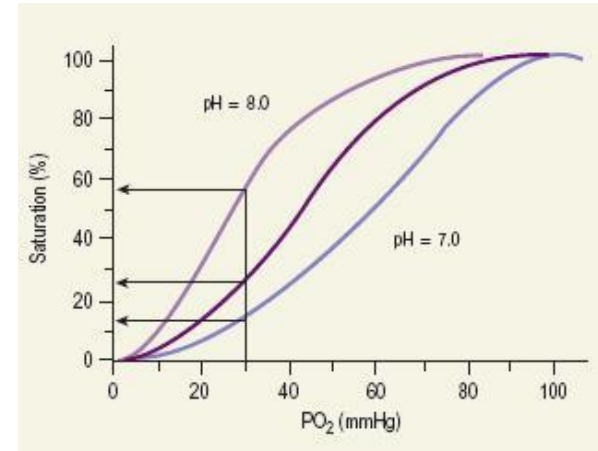
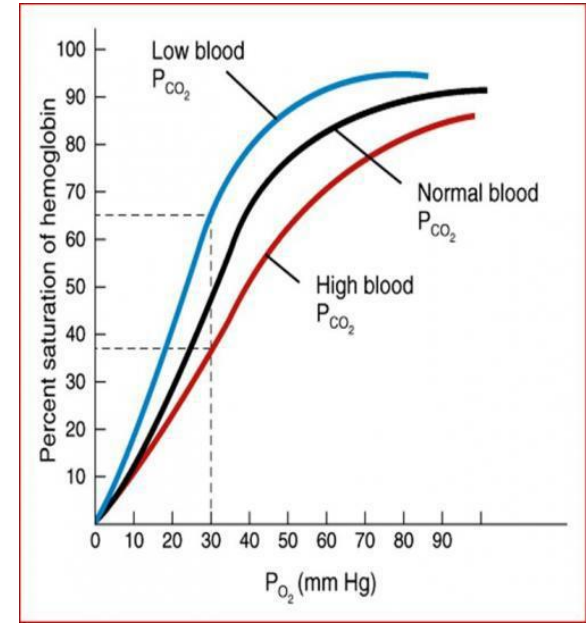
# Эффект Бора (Бора-Вериго)



Кристиан БОР  
(1855 - 1911)  
1904



Бронислав Фортунатович  
ВЕРИГО (1860 -1925)  
1898



# Hemoglobin Hiroshima ( $\beta^{143}$ Histidine $\rightarrow$ Aspartic Acid): a Newly Identified Fast Moving Beta Chain Variant Associated with Increased Oxygen Affinity and Compensatory Erythremia

HOWARD B. HAMILTON, IWAO IUCHI, TAKAOKI MIYAJI, and SUSUMU SHIBATA

From the Department of Clinical Laboratories, Atomic Bomb Casualty Commission,\* Hiroshima, Japan, the Department of Clinical Pathology, Kawasaki Hospital, Okayama, Japan, and the Third Division of Internal Medicine, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan

**ABSTRACT** During a survey for hemoglobinopathies in over 9000 residents of Hiroshima Prefecture, Japan, a fast moving hemoglobin was identified in eight members of three generations in a Japanese family. The abnormal hemoglobin, named Hb Hiroshima, constitutes about 50% of the total hemoglobin in hemolysates from the carriers who have a mild erythremia but are otherwise apparently clinically unaffected. All preparations of Hb Hiroshima have increased affinity for oxygen, by either tonometric or oxygen electrode determinations. At pH 7.0, the oxygen pressure,  $P_{50}$  required to half saturate an unfractionated hemolysate from a carrier was one-half that of Hb A, and the  $P_{50}$  of a purified sample containing no Hb A, was one-fourth that of Hb A. The pH dependence of the oxygen equilibrium (Bohr effect) is below normal, as shown by the absolute value of the Bohr effect factor which is about half that of Hb A, in the pH range between 7.0 and 7.4.

abolition of heme-heme interaction. Urea dissociation and canine hybridization tests located the biochemical lesion in the beta chain. Fingerprints (Ingram), carboxypeptidase digestion, and amino acid analysis demonstrated that the substitution was at residue 143 in the beta chain, where histidine was replaced by aspartic acid.

In contrast to other recently described high oxygen affinity mutants that show intact Bohr effects, all three of the major characteristics of the reversible combination of hemoglobin with oxygen (oxygen equilibrium, heme-heme interaction, and pH dependence) are affected in Hb Hiroshima. A tentative interpretation of these effects, relating structure to function, is offered in terms of recently developed models of normal hemoglobin.

## INTRODUCTION

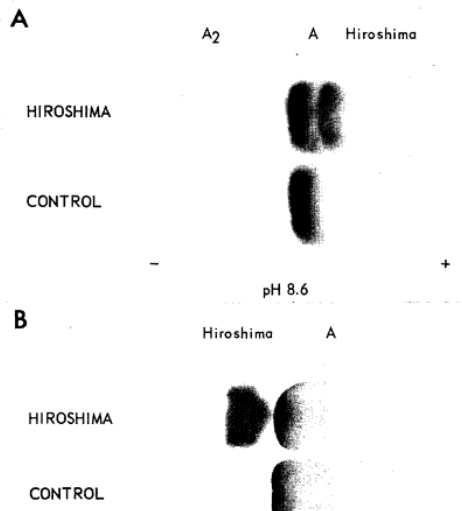


FIGURE 1 Pedigree of Hb Hiroshima kindred.

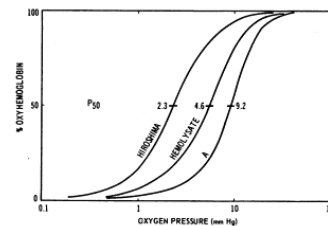


FIGURE 2 Oxygen equilibria of Hb A, Hiroshima, and an unfractionated hemolysate containing equal proportions of Hb A and Hiroshima. Purified Hb Hiroshima from III<sub>1</sub>; unfractionated hemolysate from III<sub>1</sub> (see Fig. 1). Both samples, and control obtained on the same day. Purified samples prepared in the same manner at the same time, and eluted from the same starch block. Curves determined with oxygen electrode and continuous recording spectrophotometer at 564 m $\mu$ . Temperature 20°C, pH 7.0.  $P_{50}$  = oxygen pressure required to produce 50% oxyhemoglobin.

sion at pH 7.5 and 23°C was 5.0 mm Hg compared to 10.5 for Hb A and the  $P_{50}$  for an hemolysate of the mutant hemoglobin was 1.9 compared to 4.4 for Hb A.

Oxygen equilibria determined by oxygen electrode and continuous recording spectrophotometry of Hb Hiroshima showed characteristics almost identical with those for suspensions and hemolysates described above. Fig. 2

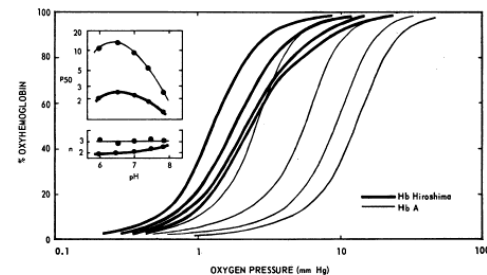


FIGURE 3 Effect of pH on oxygen equilibria of Hb A and Hiroshima, determined under the same conditions as in Fig. 2. From left to right for each set of curves, pH 7.8, 7.4, 7.0, and 6.5. Insert summarizes the pH effect. Upper panel: semi-log plot of  $P_{50}$  against pH, demonstrating that Hb Hiroshima is less sensitive to pH changes than Hb A. Lower panel: plot of the Hill constant,  $n$ , against pH. For Hb Hiroshima,  $n$  tends to increase with increase in pH (see text).

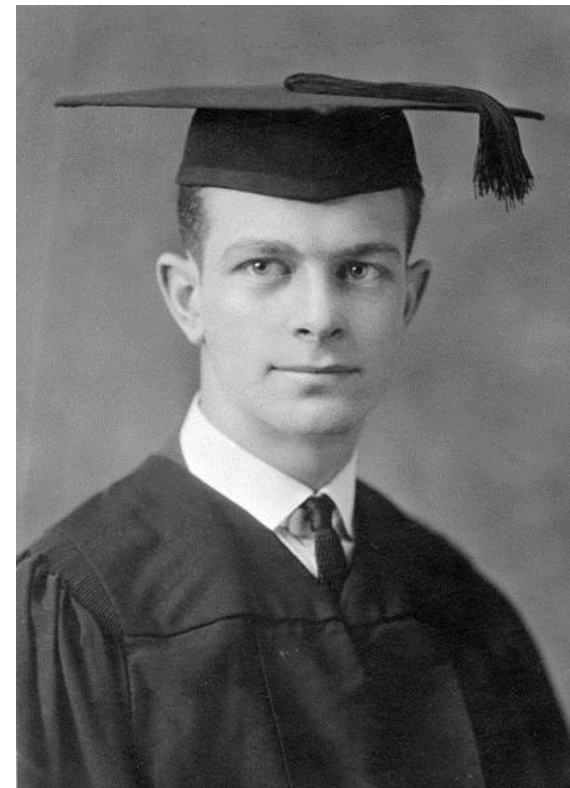
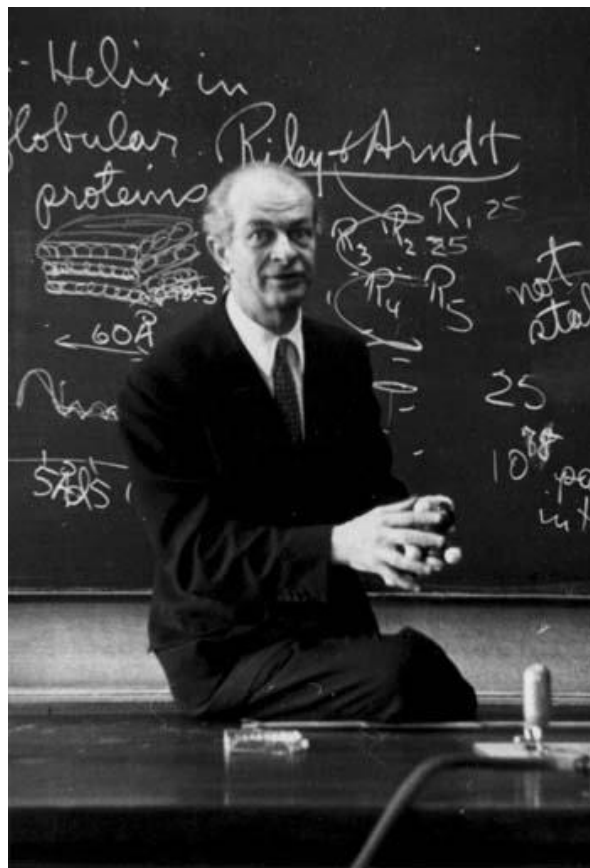
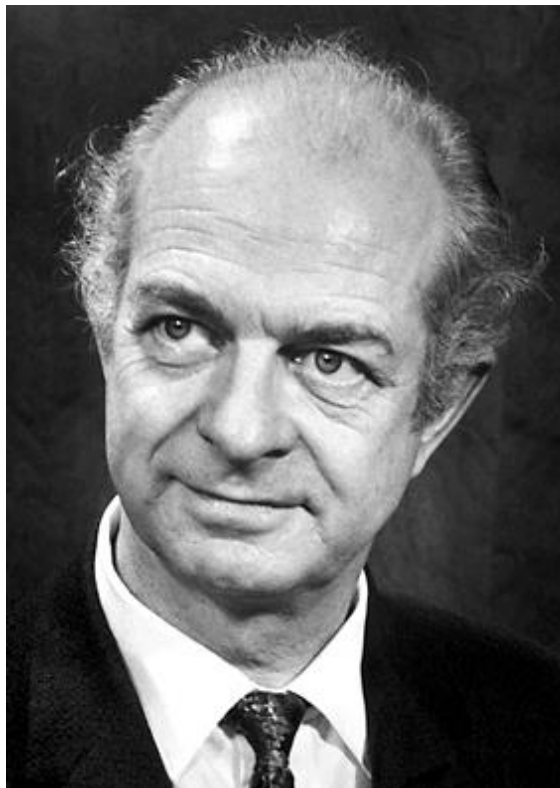
528 H. B. Hamilton, I. Iuchi, T. Miyaji, and S. Shibata

shows curves for purified Hb Hiroshima and an hemolysate from another carrier (III<sub>1</sub>) compared with Hb A. At pH 7.0 and 20°C the  $P_{50}$  values were 2.3, 4.6, and 9.2, respectively. The effect of pH (Bohr effect) on the oxygen equilibrium of purified Hb Hiroshima is compared with Hb A in Fig. 3. At pH values decreasing from 7.8 to 6.5, though the curves shifted progressively to the right, the change was less than for Hb A. The reduction in the pH or Bohr effect is shown more clearly in the inset to Fig. 3. The Bohr effect factor ( $\Delta \log P_{50} / \Delta \text{pH}$ ) is reduced by about one-half for Hb Hiroshima, being  $-0.27$  over the pH range between 7.4 and 7.0, compared to  $-0.53$  for Hb A. The Hill constant (19),  $n$ , for purified Hb Hiroshima was about 2.0 at pH 7.0, compared to 3.0 for Hb A, implying reduction in heme-heme interaction for the mutant hemoglobin. Also, as seen in the inset to Fig. 3,  $n$  tended to increase as pH increased, being 2.4 at pH 7.4, and 2.6 at pH 7.8. Imai (20) analyzed the oxygen equilibria curves for Hb Hiroshima in detail, and pointed out that at the upper ranges of oxygen saturation, the Hill plot is biphasic and the conventional interpretation of the significance of  $n$  probably does not hold.

**Physical and chemical characteristics of Hb Hiroshima.** The electrophoretic mobility of Hb Hiroshima at pH 8.6 was greater than that of Hb A, but at neutral or acid pH, on agar gel it migrated less rapidly than Hb A towards the anode (Fig. 4). Hb Hiroshima descended more rapidly than Hb A on either CMC or Amberlite IRC-50 column chromatography. On CMC chromatography of hemolysates treated with  $\beta$ -chloro-

was no report of cyanosis, jaundice, or physical anomalies. It is not particularly surprising that the trait has been found only in females in this kindred, since in the two branches of the family where the gene for the ab-

The city and country carriers, in turn, differ significantly from one another with respect to hemoglobin and hematocrit values ( $P < 0.01$ ), an observation that is probably explicable in terms of different socio-economic



Лайнус Карл ПОЛИНГ  
(1901 - 1994)

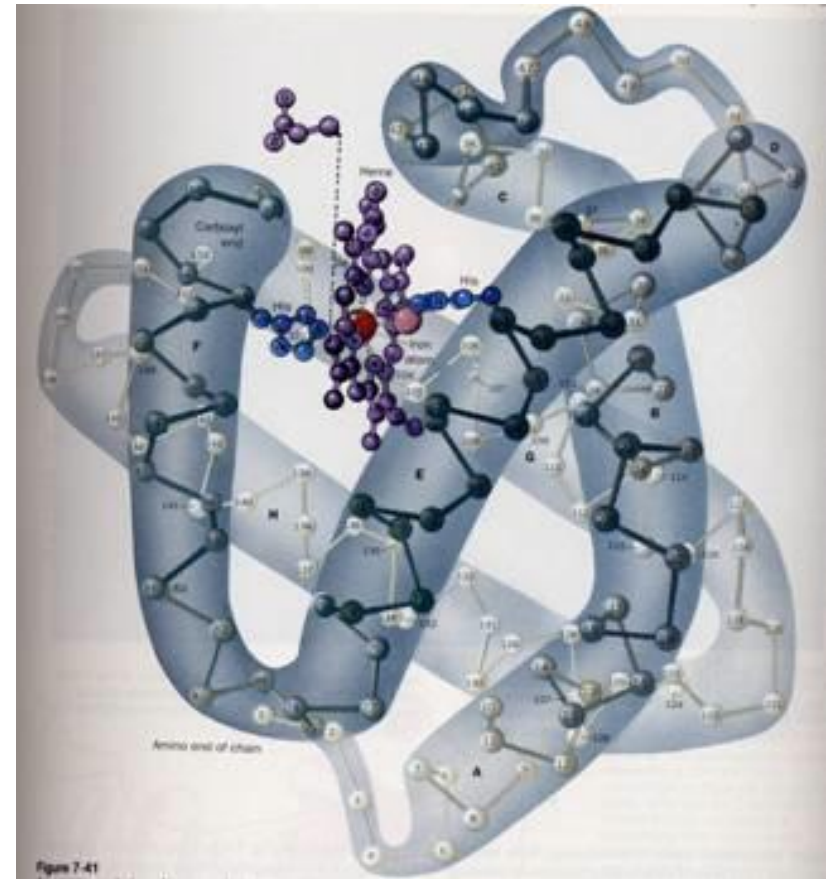
Нобелевская премия (1954)

«За исследование природы химической связи и её  
применение для определения структуры соединений»

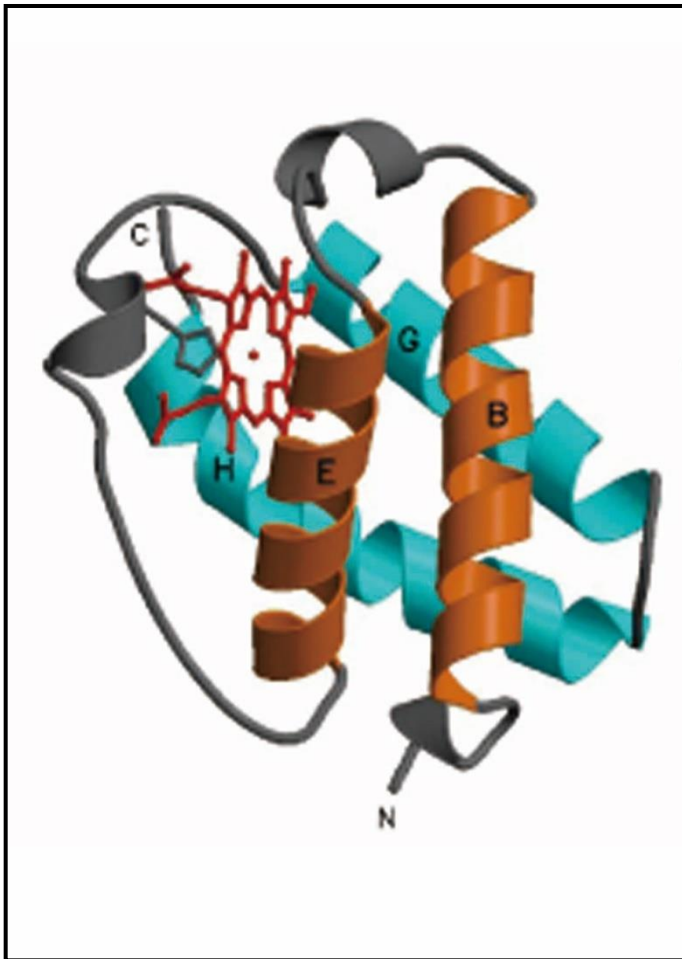
Нобелевская премия мира (1962)



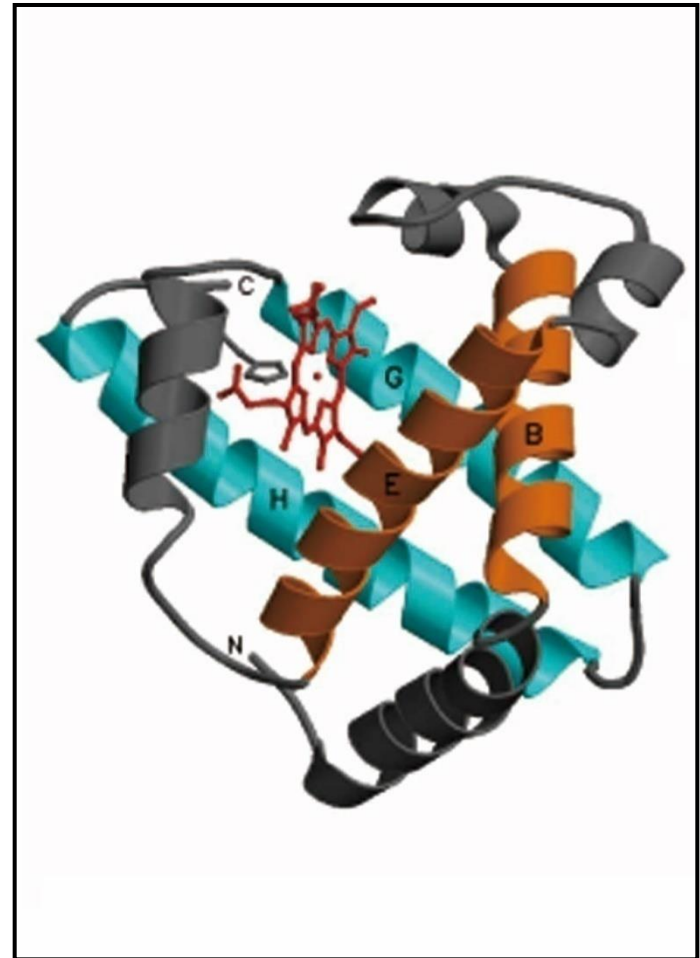
# Альфа—спирали в белке



# Гемоглобины – α-спиральные белки



2/2 – “helix sandwich”



3/3- “helix sandwich”

ФИЗИОЛОГИЯ  
И БИОХИМИЯ  
РАСТЕНИЙ





**Клубенек в разрезе.  
Красный цвет дает содержащийся  
в клубеньке растительный  
гемоглобин – леоглобин.**

В 1946 г. предложил термин «леггемоглобин»



Арттури Илмари  
ВИРТАНЕН  
(1895 - 1973)

Нобелевская премия (1945)  
«за исследования и достижения  
в области сельского хозяйства и  
химии питательных веществ,  
особенно за метод консервации  
кормов»



SPECTRUM OF LEGHEMIGLOBIN

1347

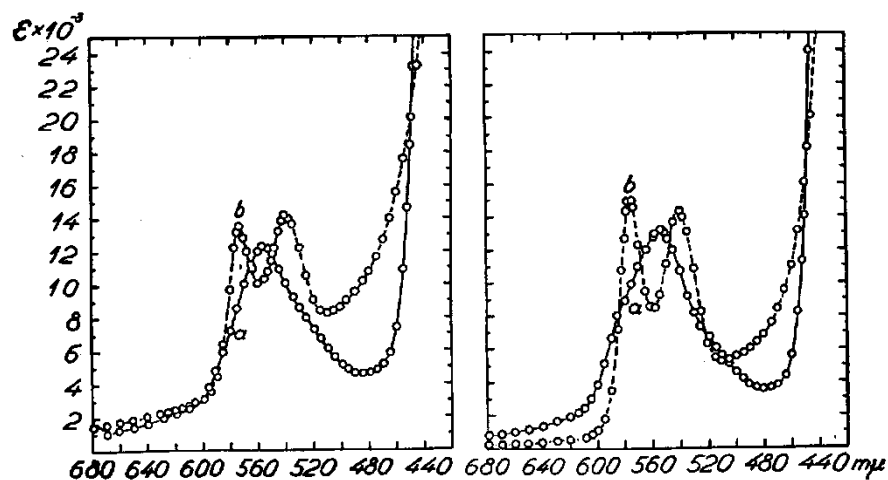
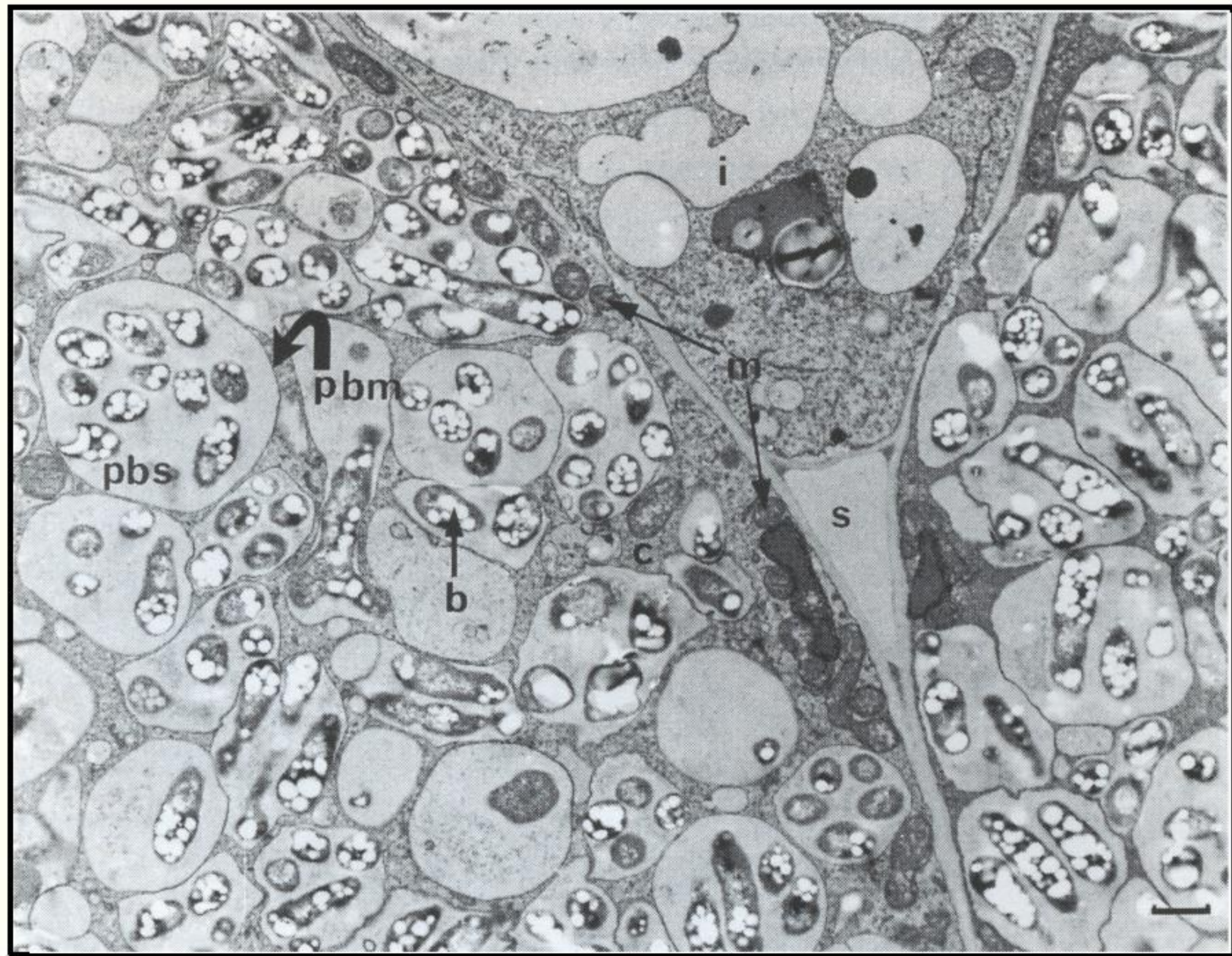


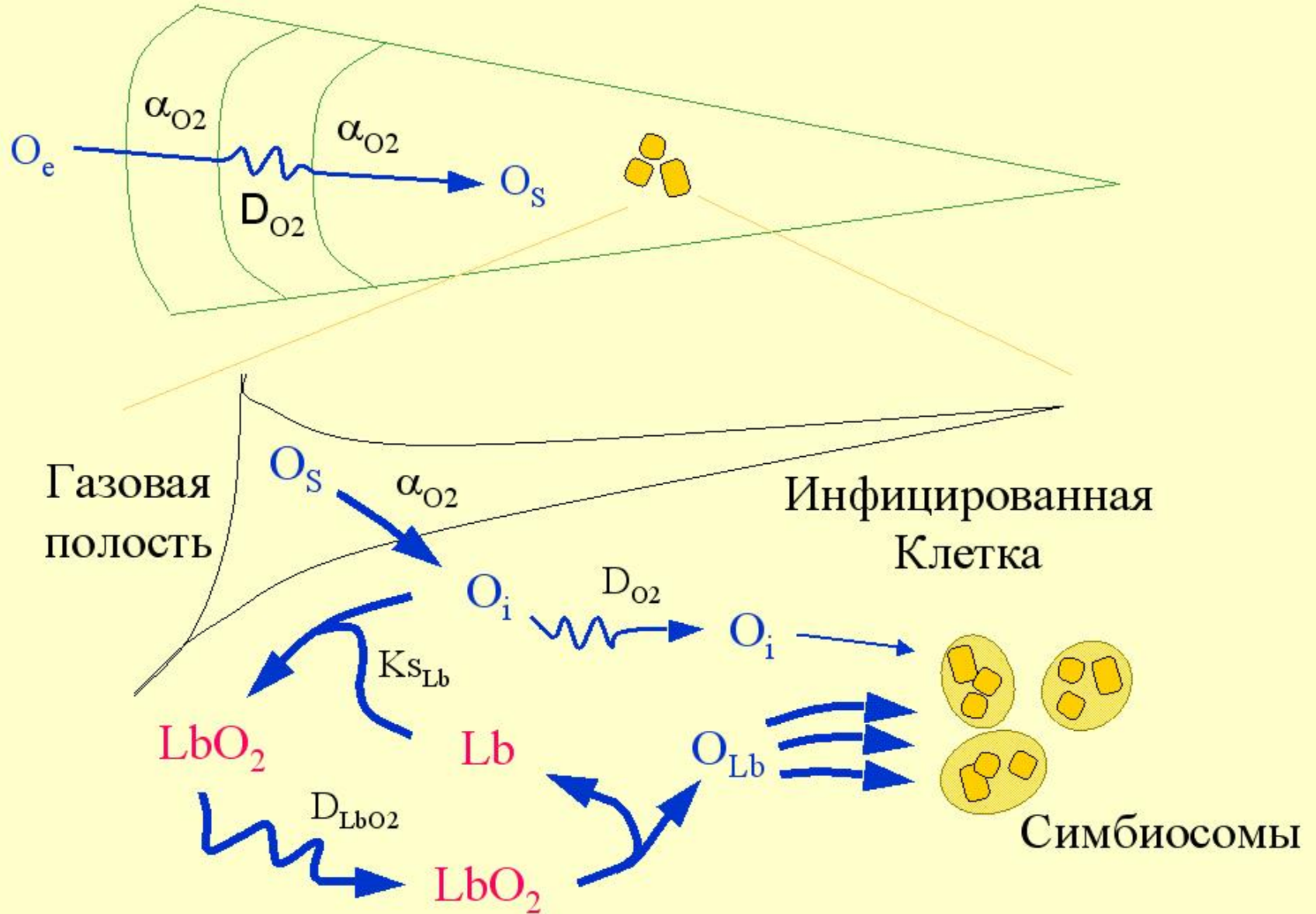
Fig. 5. Spectra of leghemoglobin (a) and legoxyhemoglobin (b), 0.65 mg/ml, 25 July, 1949 and 14 Oct., 1948.

Fig. 6. Spectra of bovine blood hemoglobin (a) and oxyhemoglobin (b), 0.65 mg/ml, 11 Nov., 1948.

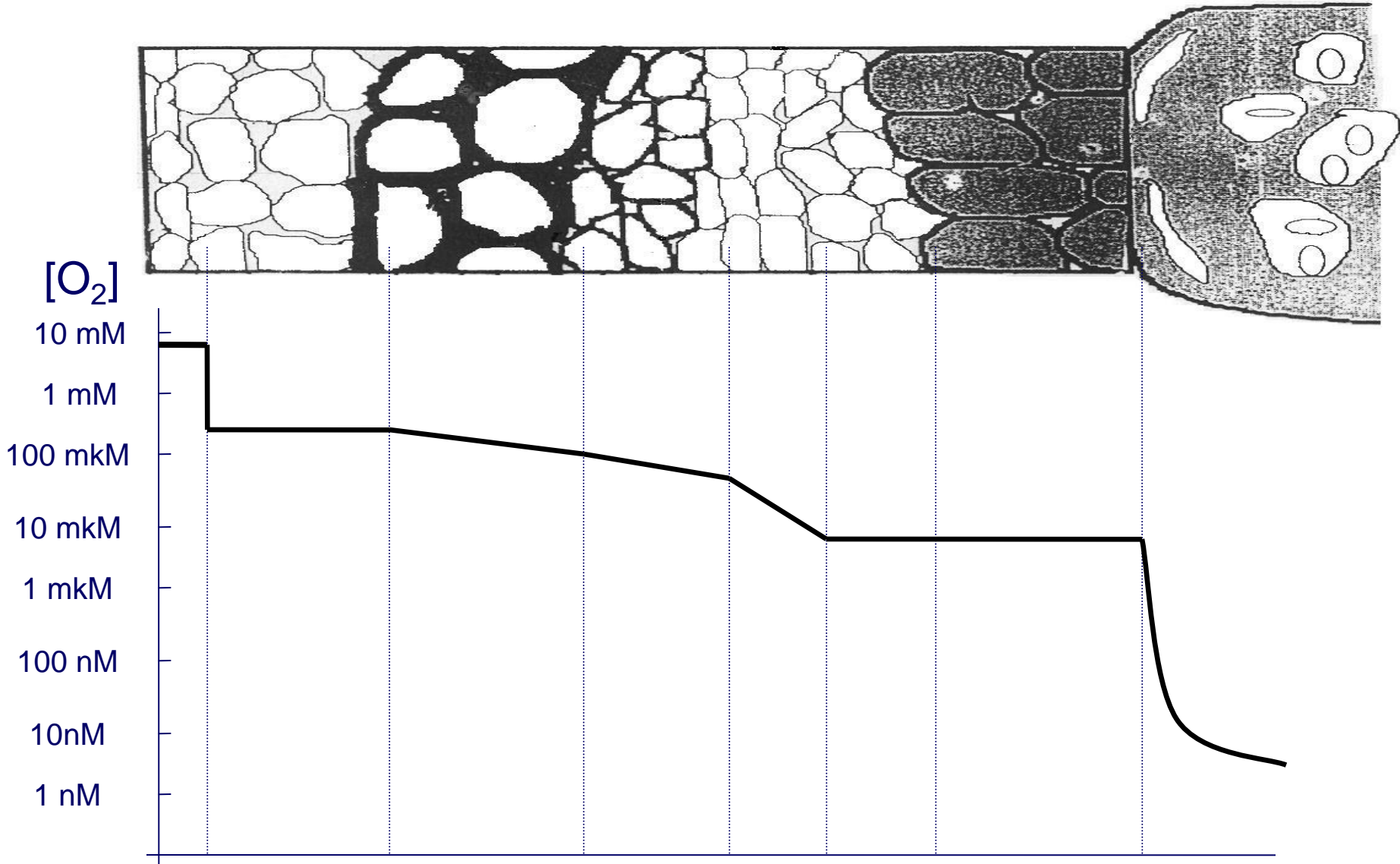


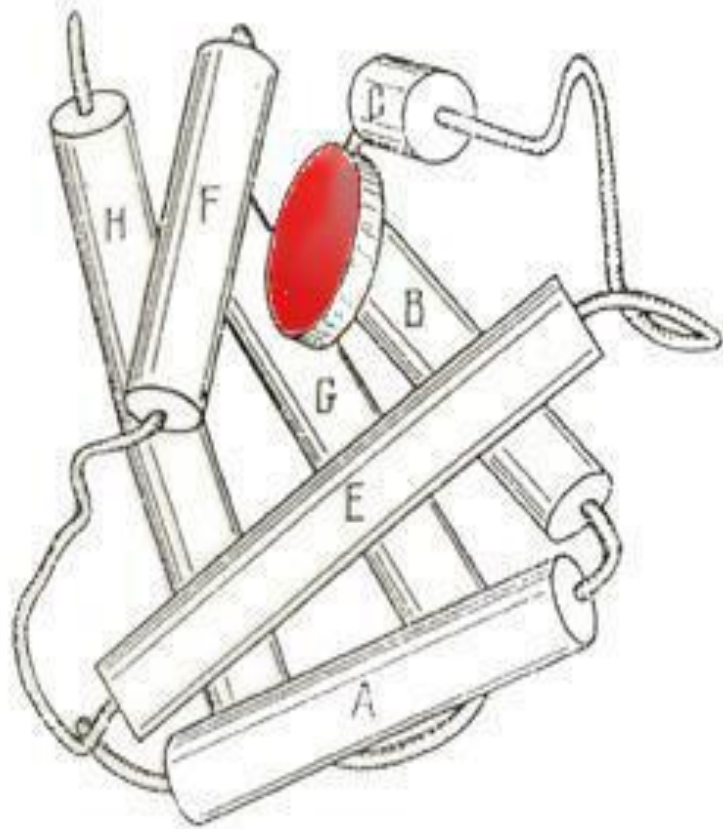


# Движение кислорода в клубеньках

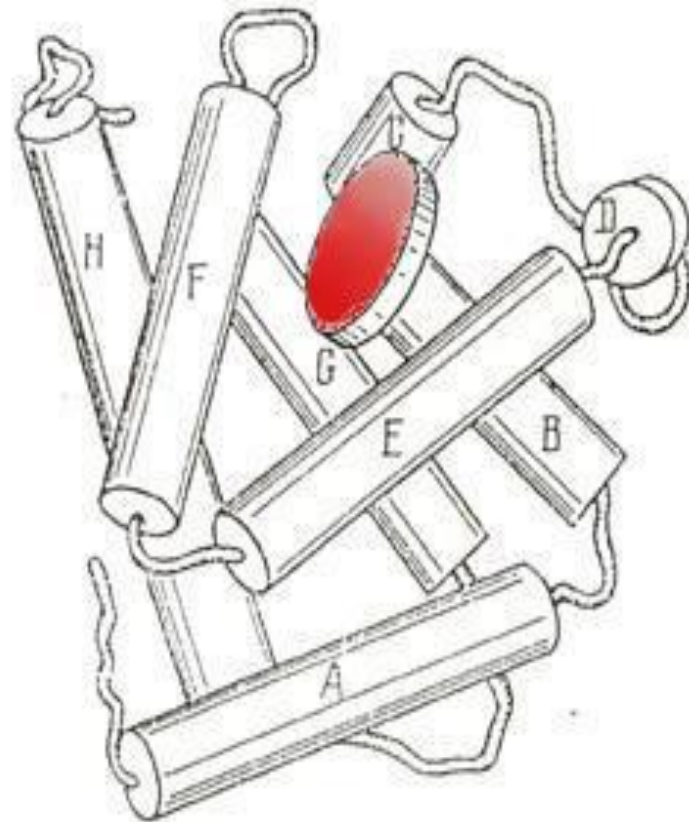


# Уменьшение концентрации $O_2$ при его движении вглубь клубенька





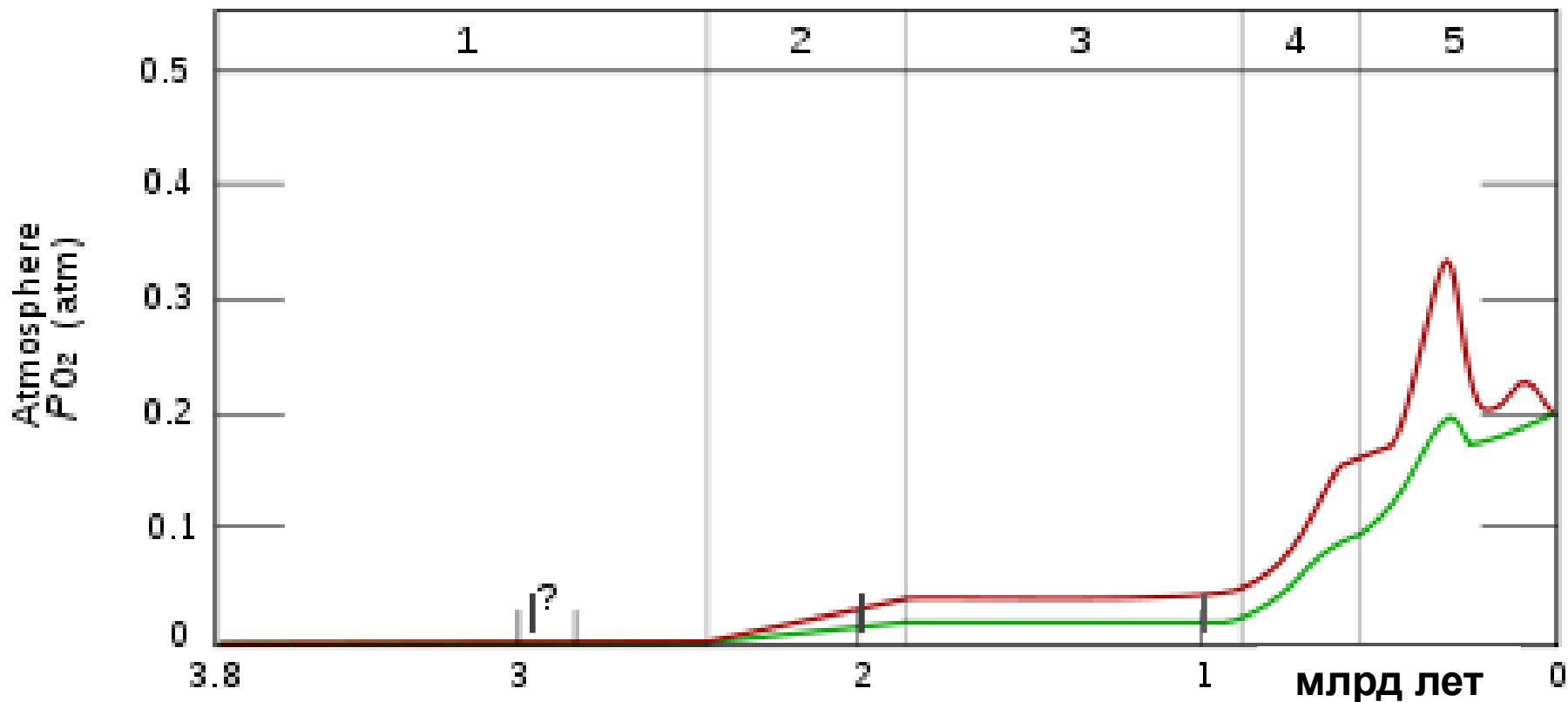
Lupine LbII



Sperm whale Mb

# Накопление свободного кислорода в атмосфере Земли

## СТАДИИ



**стадия 1.** (3.85-2.45 млрд лет назад) — накопления  $O_2$ , по-видимому, не происходило

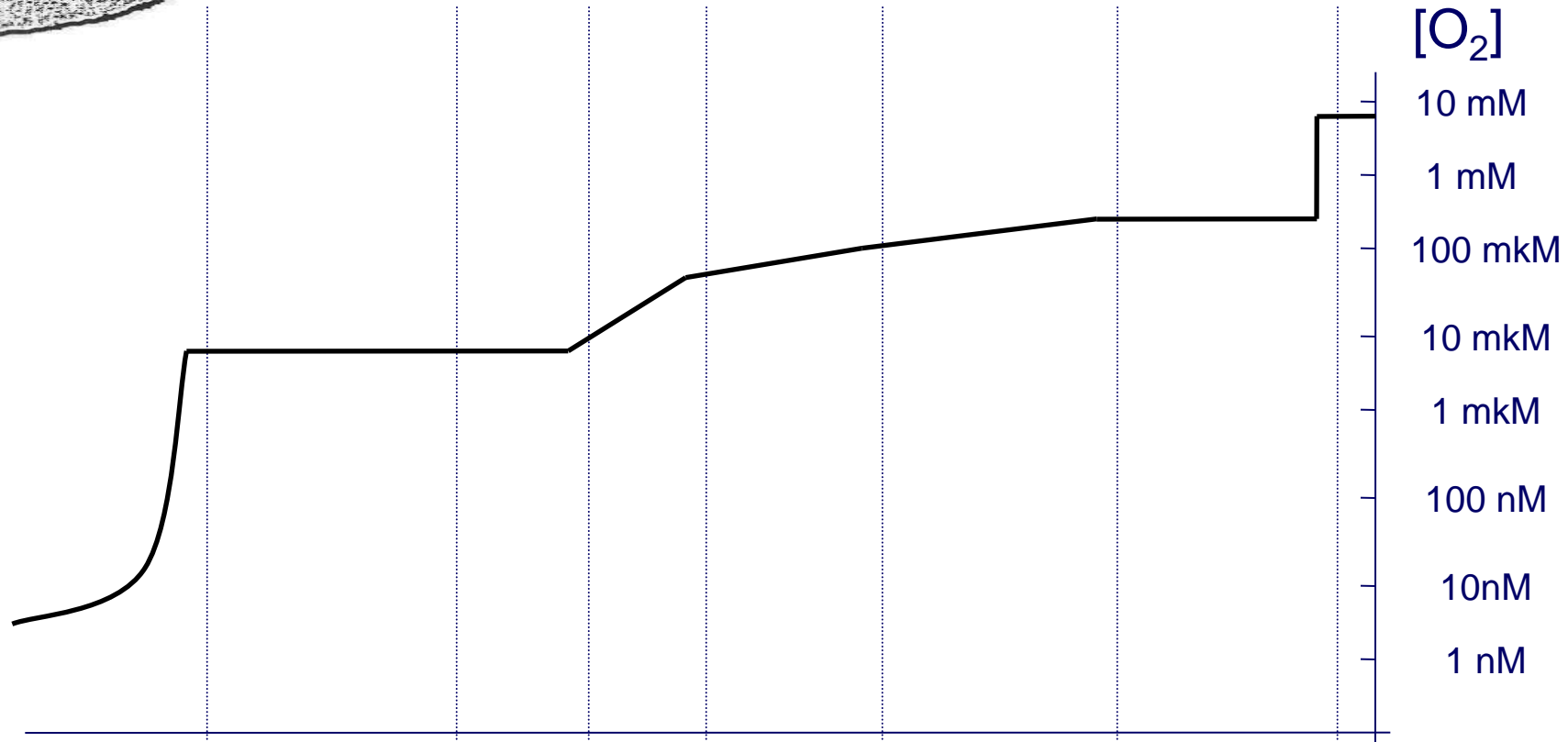
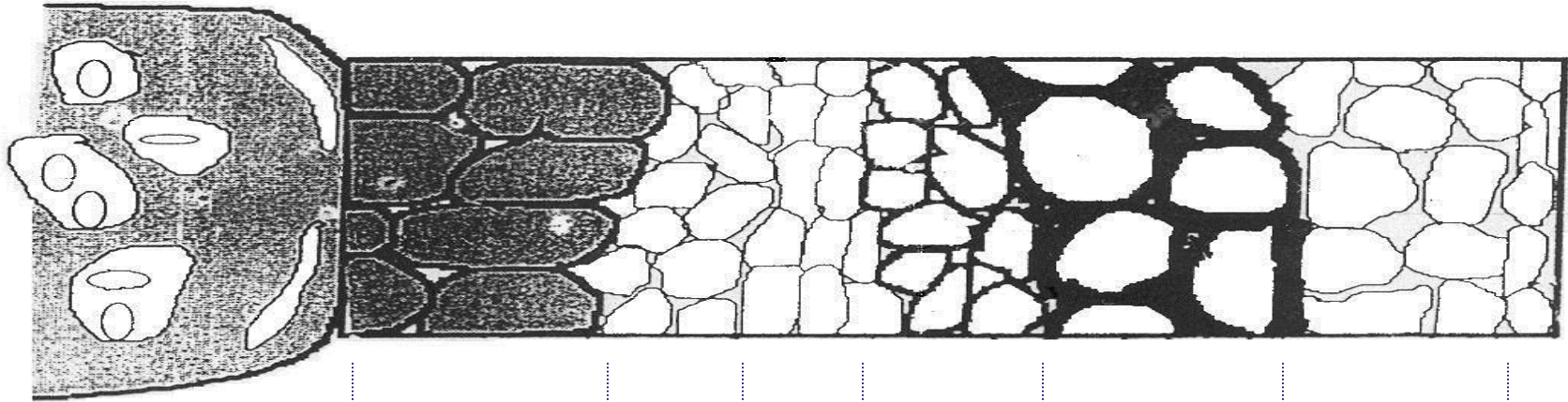
**стадия 2.** (2.45-1.85 млрд лет назад)  $O_2$  продуцируется, но поглощается океаном и породами морского дна

**стадия 3.** (1.85-0.85 млрд лет назад)  $O_2$  начинает выходить из океана, но расходуется при окислении горных пород на суше и при образовании озонового слоя

**стадия 4.** (0.85-0.54 млрд лет назад) все горные породы на суше окислены, начинается накопление  $O_2$  в атмосфере

**стадия 5.** (0.54 млрд лет назад - по настоящее время) современный период, в конце которого (последние 50 млн лет) содержание  $O_2$  в атмосфере стабилизируется.

# Увеличение концентрации $O_2$ при движении из клубенька





**Объект – корневые клубеньки**

***Faba bona* Medik.**



**«Позеленение»  
леглобина в  
клубеньках старых  
растений**



# Образование зеленой зоны клубенька бобов в процессе онтогенетического старения



## Cloning and expression of plant leghemoglobin cDNA of *Lupinus luteus* in *Escherichia coli* and purification of the recombinant protein

Michal M. Sikorski<sup>a</sup>, Alexey F. Topunov<sup>a</sup>, Pawel M. Stróżycki<sup>a</sup>,  
Constantin E. Vorgias<sup>b</sup>, Keith S. Wilson<sup>b</sup>, Andrzej B. Legocki<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institute of Bioorganic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Niskowskiego 12/14, 61-704 Poznań, Poland

<sup>b</sup>European Molecular Biology Laboratory (EMBL), c/o DESY Notkestrasse 85, 22603 Hamburg, Germany

Received 15 December 1994; revision received 2 March 1995; accepted 21 March 1995

### Abstract

The yellow lupin leghemoglobin I gene (*lbI*) was cloned in the pET-3a vector. It was overexpressed in *Escherichia coli* BL21(DE3)pLysS cells, under the control of T7 RNA polymerase promoter. The recombinant LbI protein, containing *E. coli* derived heme, was purified to homogeneity using ion exchange and gel filtration chromatography. The recombinant LbI protein has spectral and immunochemical properties identical to LbI isolated from lupin root nodules. The identity between expressed polypeptide and native LbI protein was also supported by microsequencing analysis of the N-terminus of the purified recombinant protein.

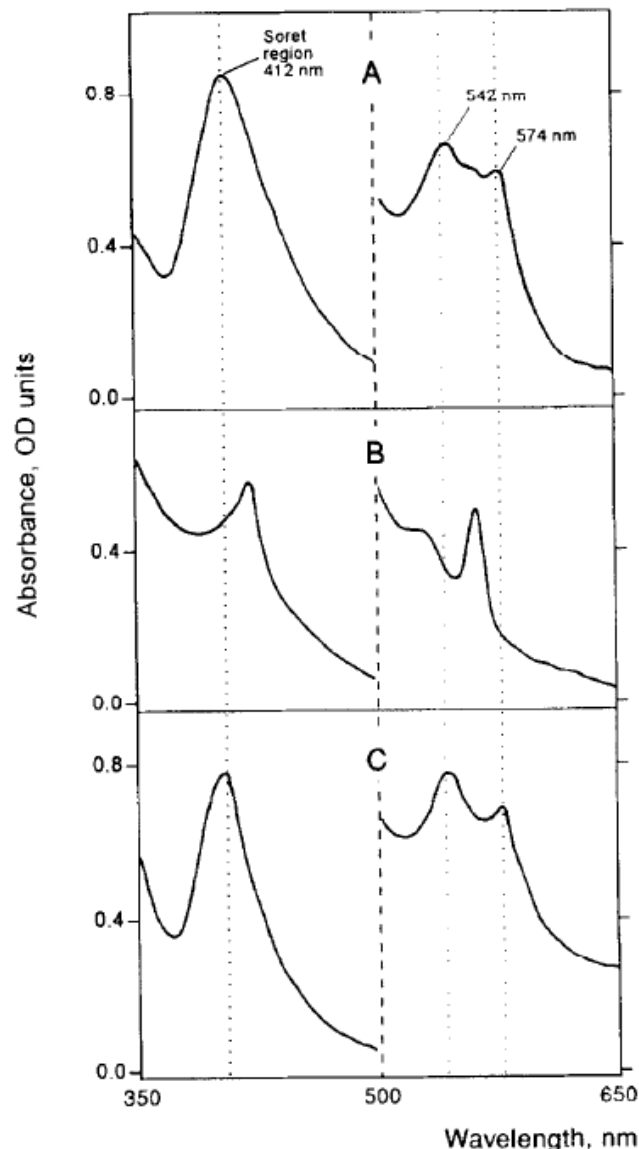
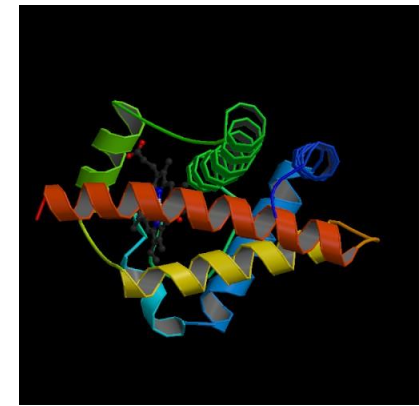


Fig. 2. Spectrophotometric analysis of total protein extract of *E. coli* cells harbouring the pET-3a/*lbI* plasmid after IPTG induction (A); total protein extract of *E. coli* cells without the plasmid (B) and total soluble protein from lupin root nodules (C).

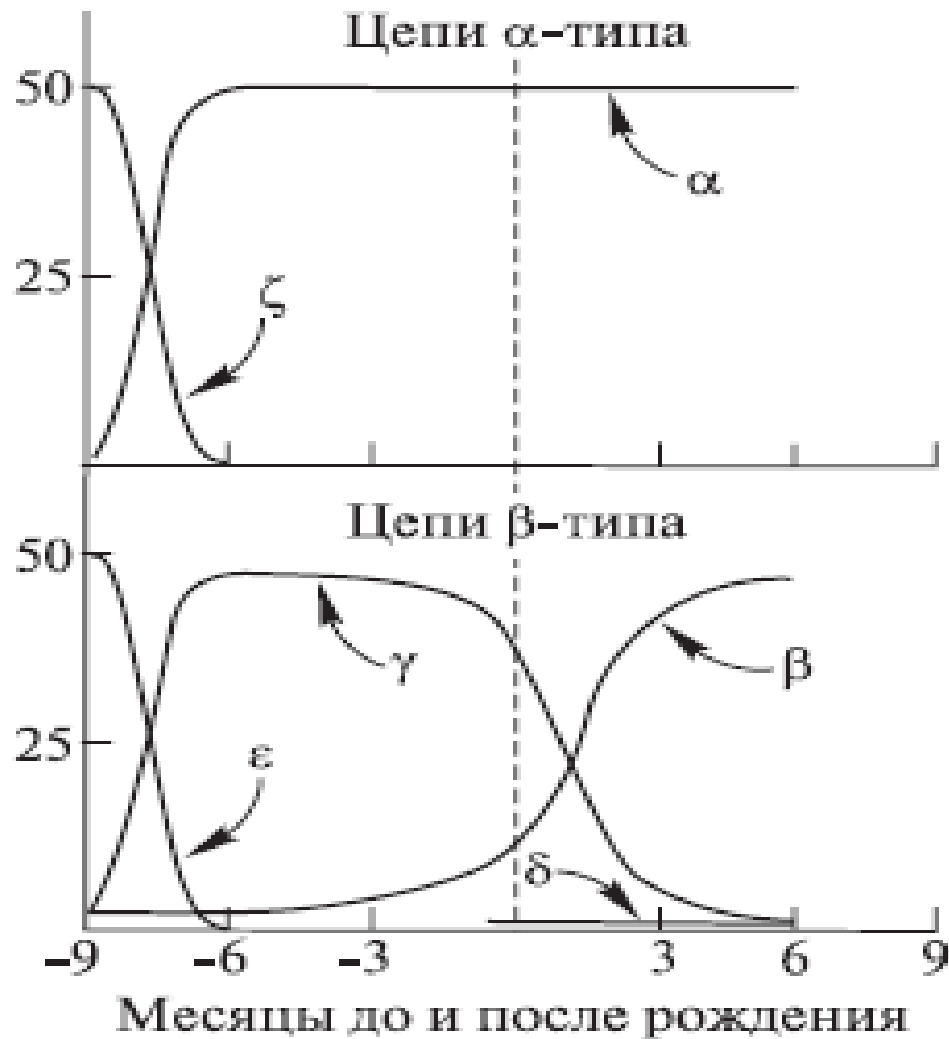


Leghemoglobin in *E. coli* cells  
strains TB-1 and  
TB-1 PEMB18<sup>+</sup>::SyLba



ЭВОЛЮЦИЯ

# Смена гемоглобинов при эмбриональном развитии человека

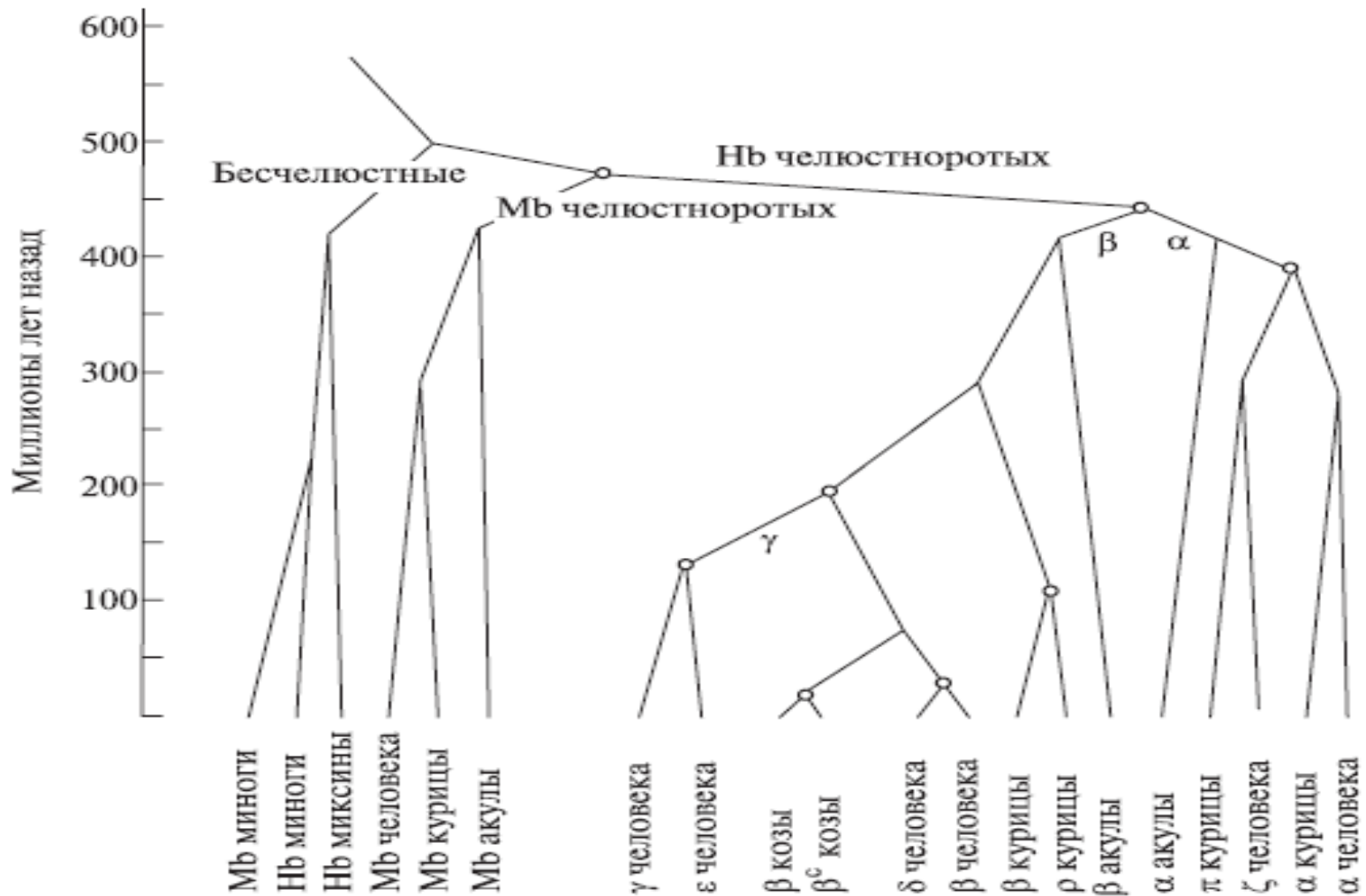


**Table 10.1 Normal major types of hemoglobins**

Type	Composition and symbol	Percentage of total hemoglobin
HbA <sub>1</sub>	$\alpha_2\beta_2$	93%*
HbA <sub>2</sub>	$\alpha_2\delta_2$	< 5%
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	< 2%
HbA <sub>1c</sub>	$\alpha_2\beta_2$ -glucose	< 5%*

(\*Adult Hb is around 95% that includes HbA<sub>1</sub> and HbA<sub>1c</sub>)

# Время появления разных гемоглобинов позвоночных





# СТРОЕНИЕ МИОГЛОБИНА

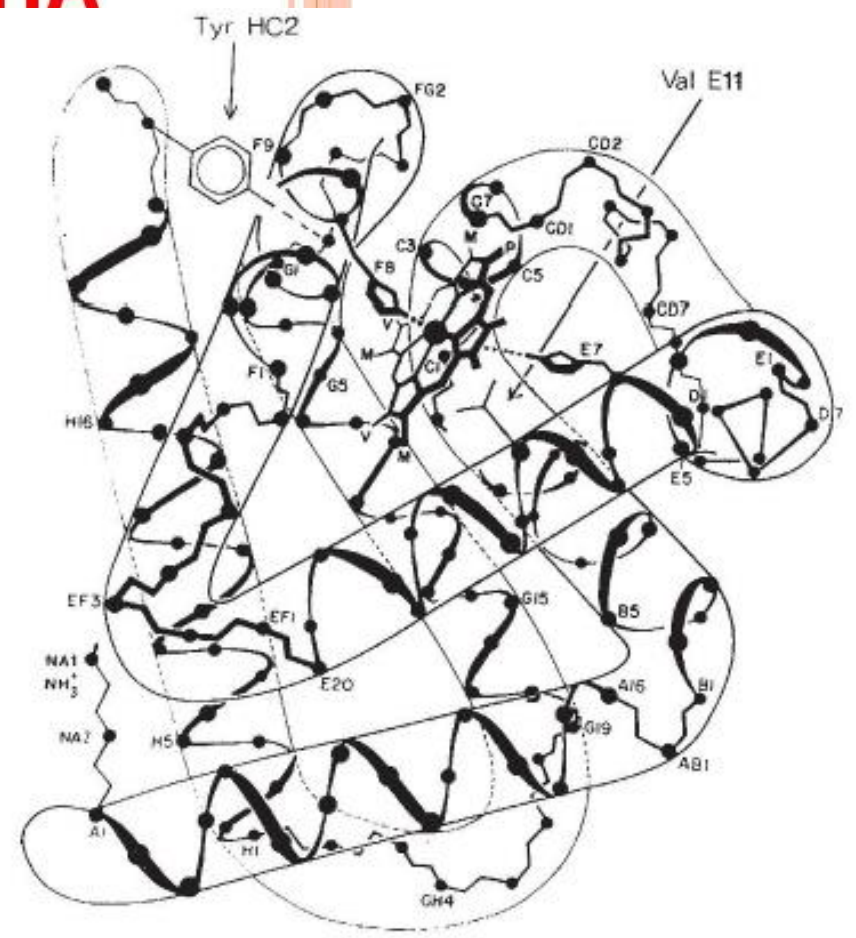
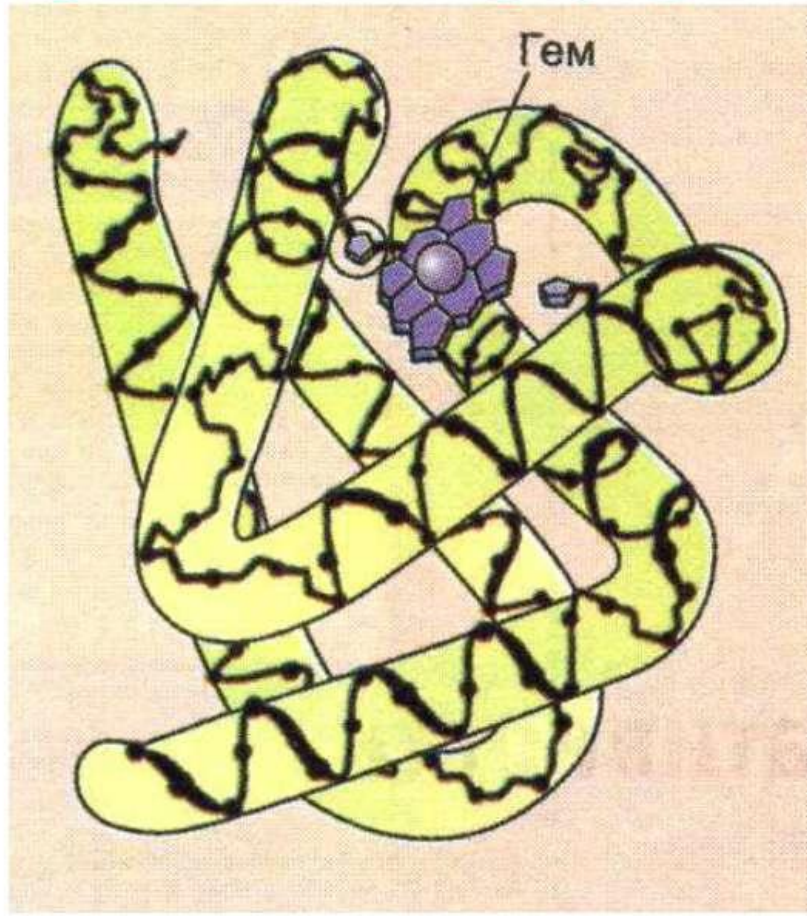


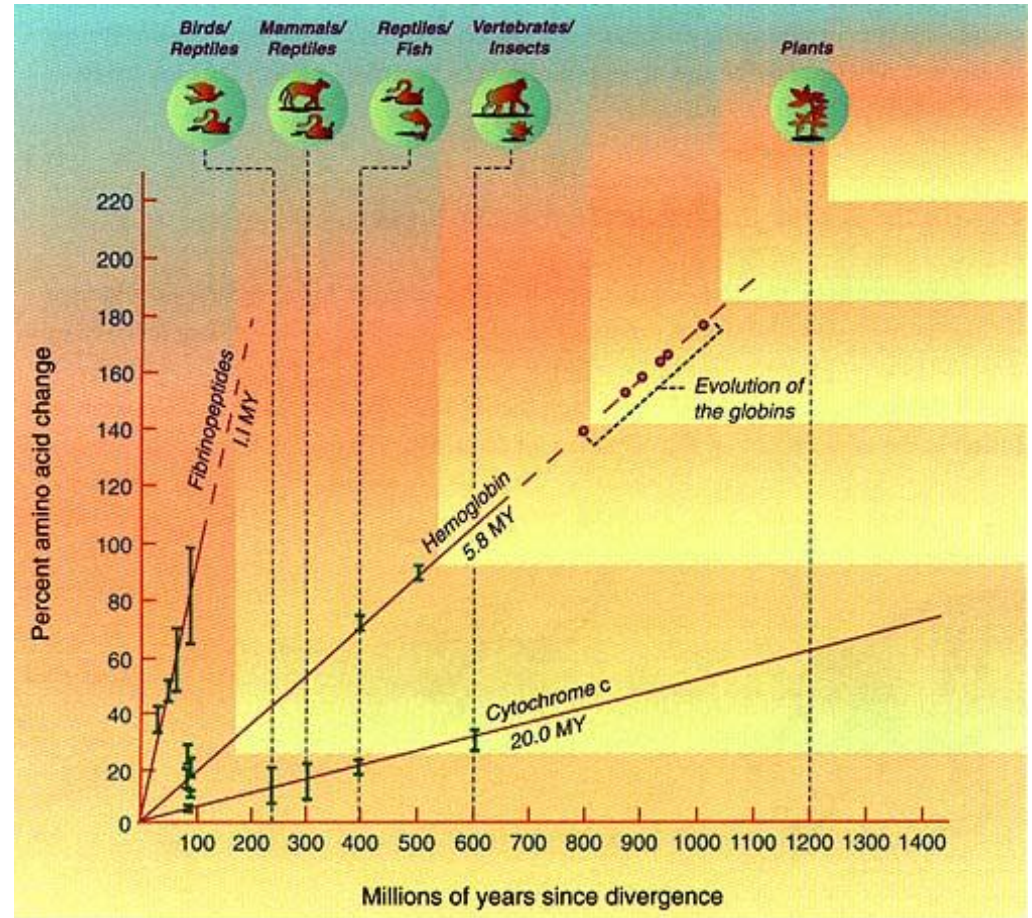
Fig. 1. Diagrammatic sketch showing the course of the polypeptide chain in the  $\beta$  subunit. In going from the amino to the carboxyl end, helical regions are denoted A to H; non-helical residues at the amino end NA, and at the carboxyl end HC. Non-helical regions between helices are denoted as AB, BC and so on. The haem lies in a pocket similar, except for the addition and deletion of certain residues.





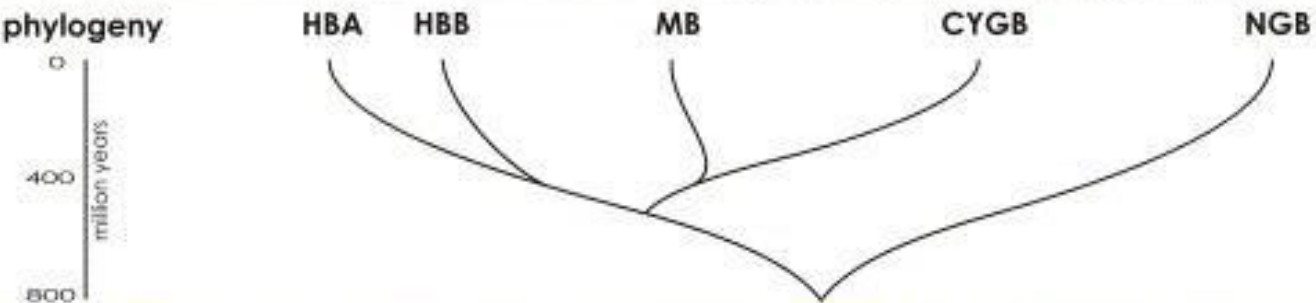
**В 1962 г. Полинг и Цукеркандль по различиям в первичной структуре гемоглобина и цитохрома С животных рассчитали скорость их изменения в процессе эволюции – так называемые «молекулярные часы». У гемоглобина позвоночных в среднем происходила 1 замена на 100 а-к остатков за 5 млн. лет.**

**В дальнейшем было показано, что скорость изменений может меняться.**

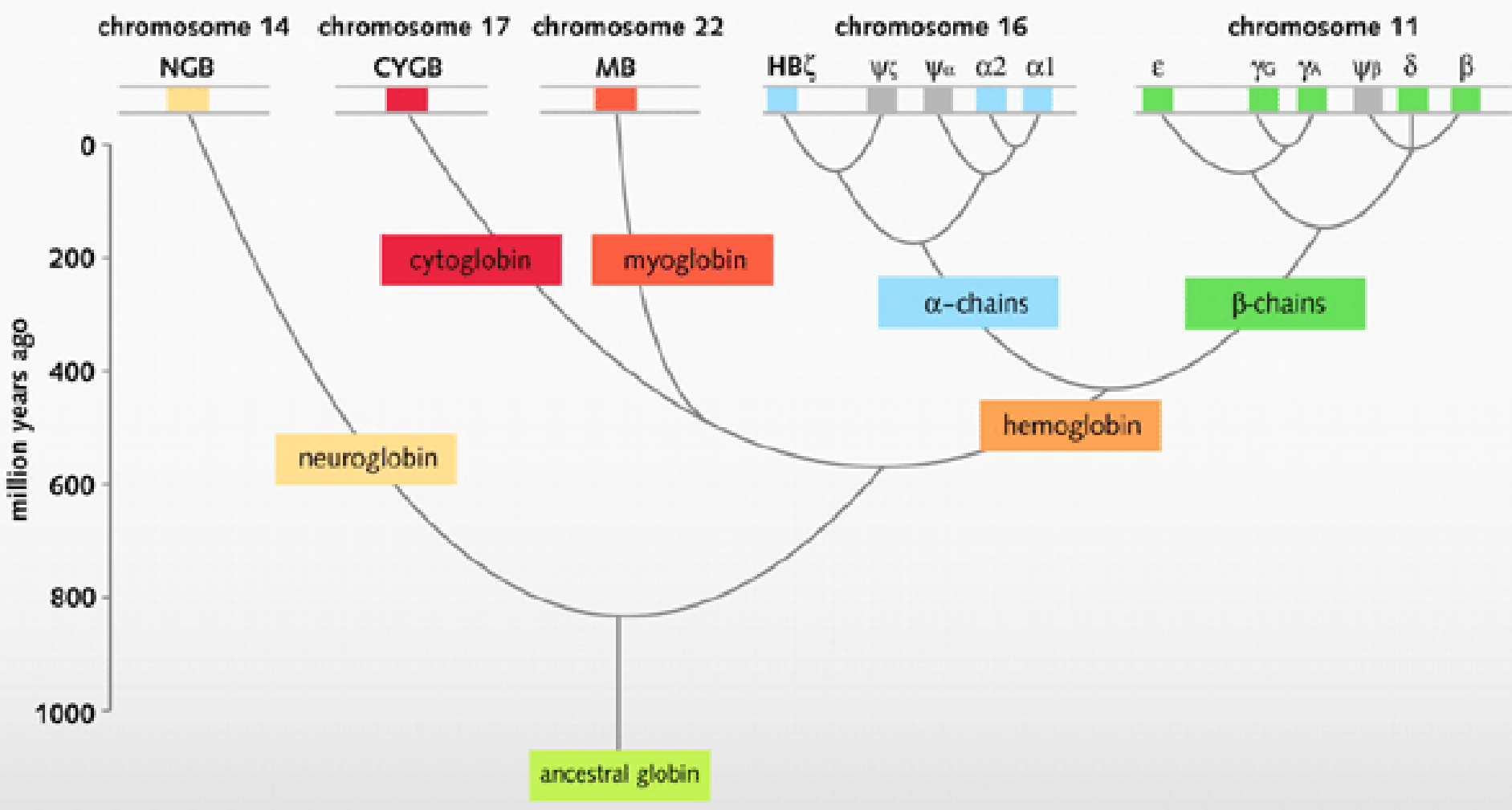


Лайнус Полинг и  
Эмиль Цукеркандль  
(1922-2013)  
в 1986 г.

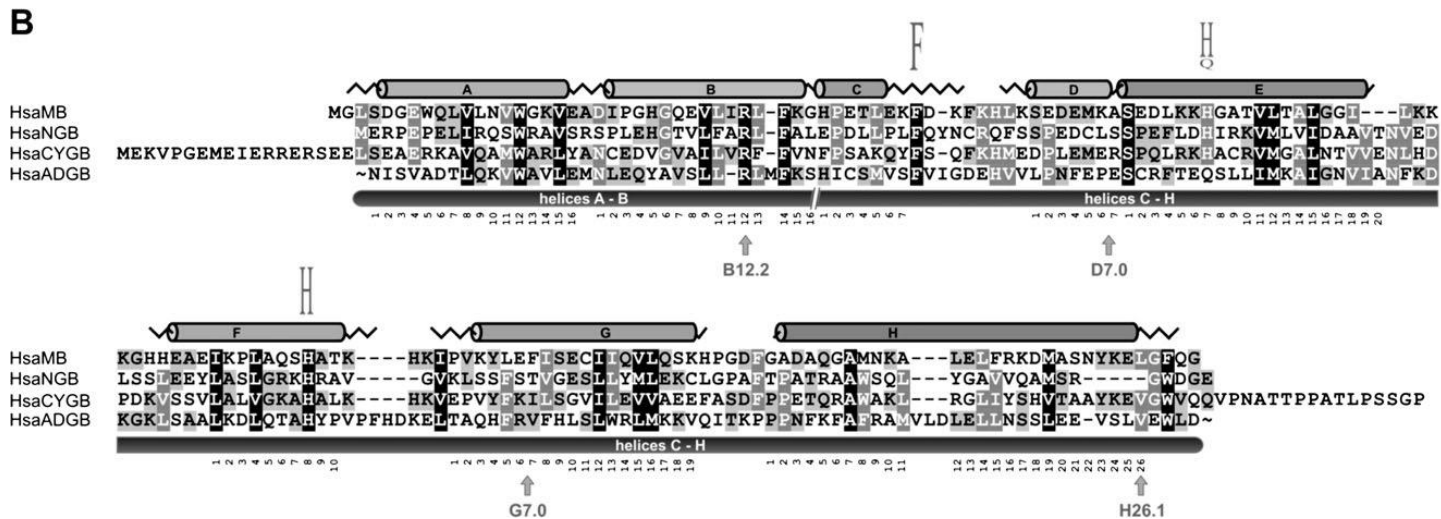
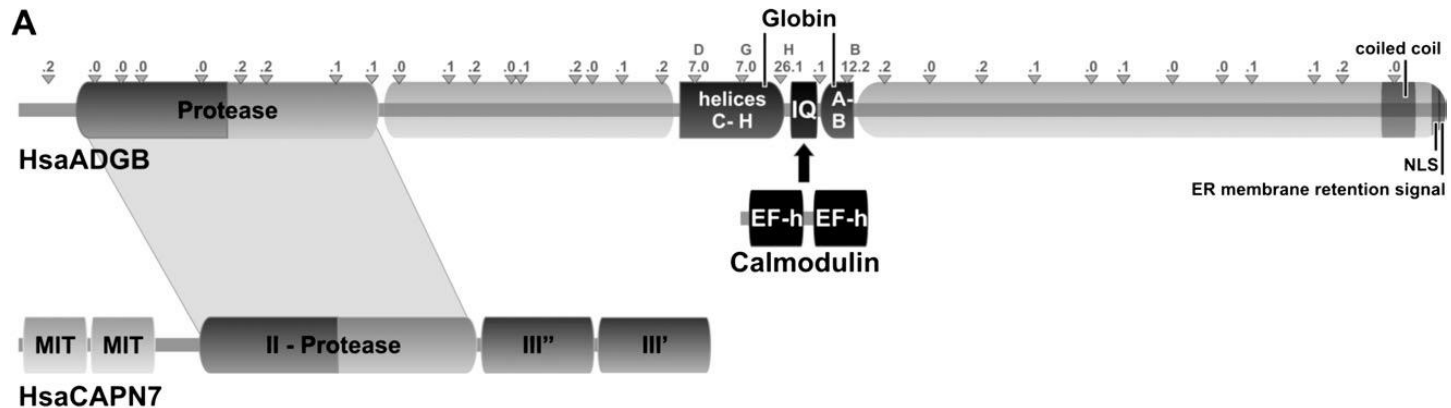


	hemoglobin	myoglobin	cytoglobin	neuroglobin	
					
<b>expression sites</b>	red blood cells	skeletal muscle heart smooth muscle	fibroblast cell lineage liver stellate cells CNS/PNS	neurons (CNS,PNS) retina endocrine tissue fish gills	
<b>Fe-atom coordination</b>	penta	penta	hexa	hexa	
<b>oxygen affinity (P<sub>50</sub>(O<sub>2</sub>) in torr)</b>	26	1	1	1	
<b>gene location (human)</b>	α-cluster 16p13 β-cluster 11p15	22q13	14q24	17q25	
<b>locus link</b>	{α} 83587 {β} 64162	4151	114757	58157	
<b>phylogeny</b>					

Hankeln et al. // J. Inorg. Biochem., 2005, 99, 110-119.



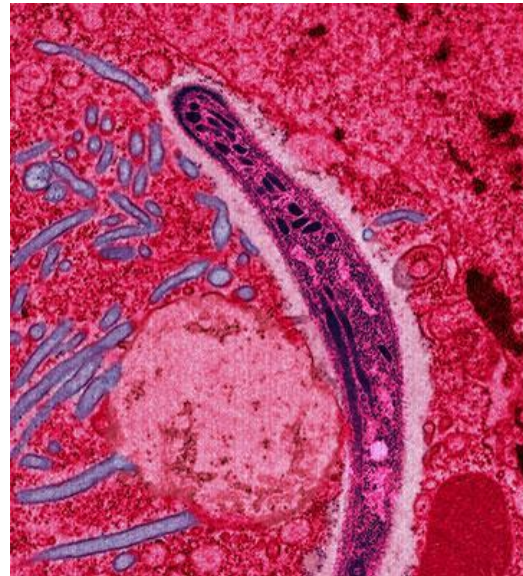
# Химерная доменная структура человеческого андроглобина и сравнение последовательностей с другими Hb *Homo sapiens*





Шарль Луи Альфонс  
ЛАВЕРАН  
(1845 - 1922)  
Нобелевская премия  
(1907)

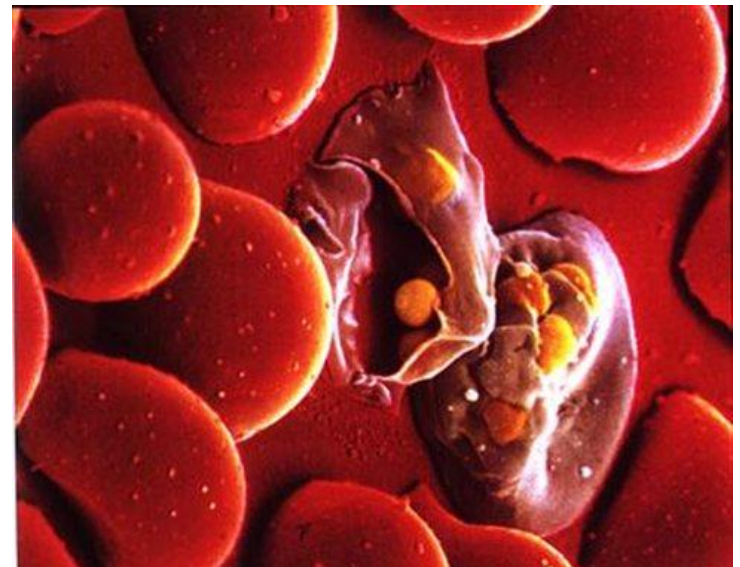
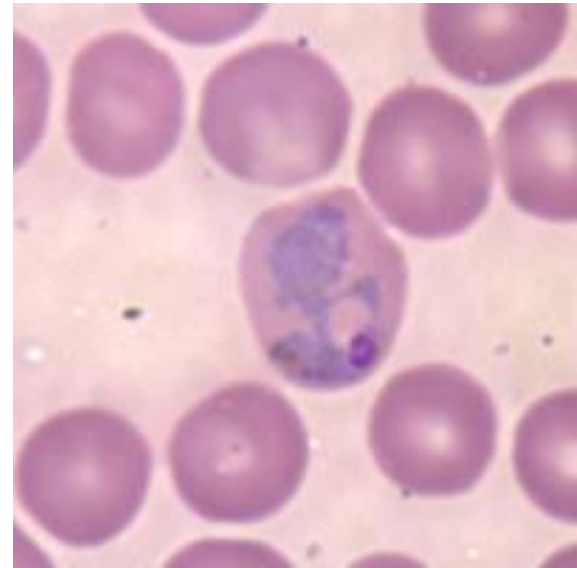
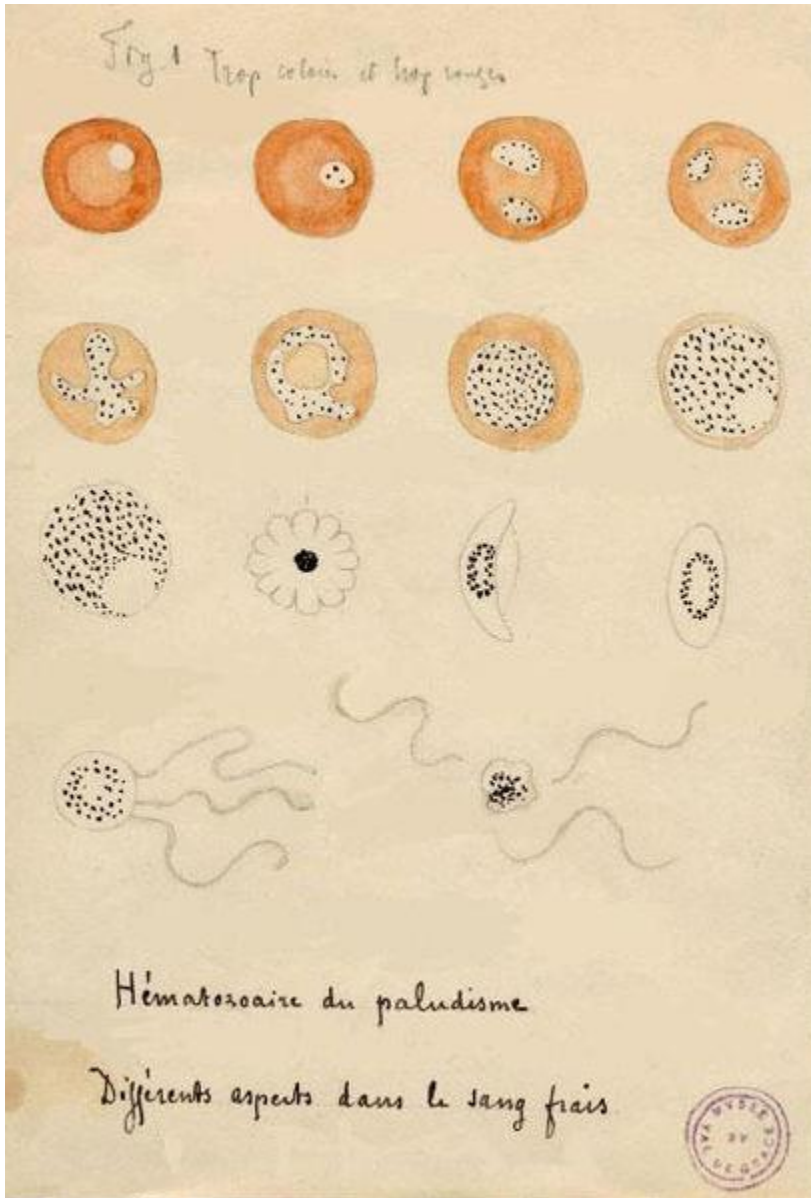
«За исследование роли простейших  
в заболеваниях»



*Plasmodium  
malariae*  
в кишечнике  
комара  
*Anopheles  
stephensi*

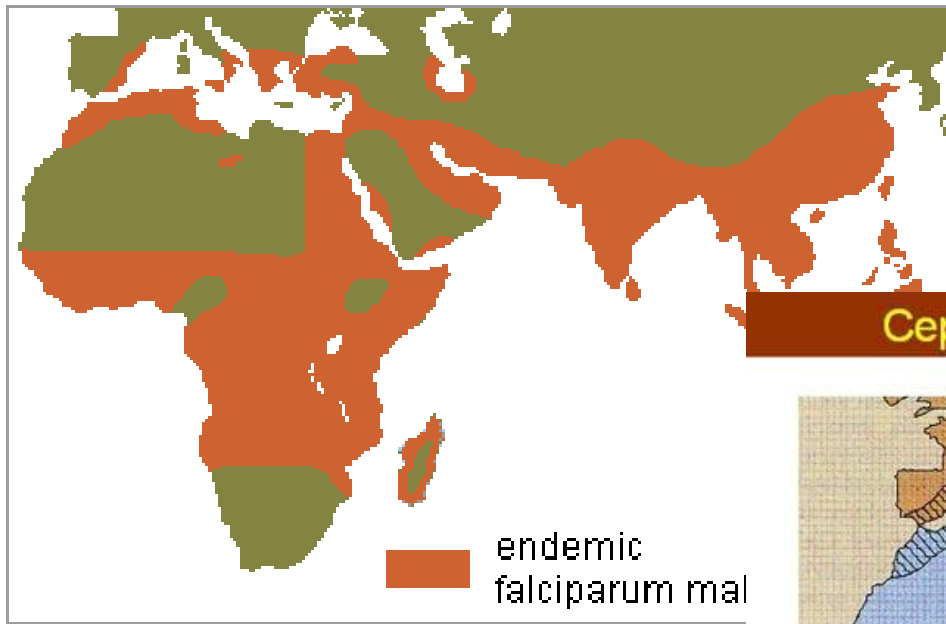


# Лаверан предположил, что малярийный плазмодий питается гемоглобином эритроцитов (1884)

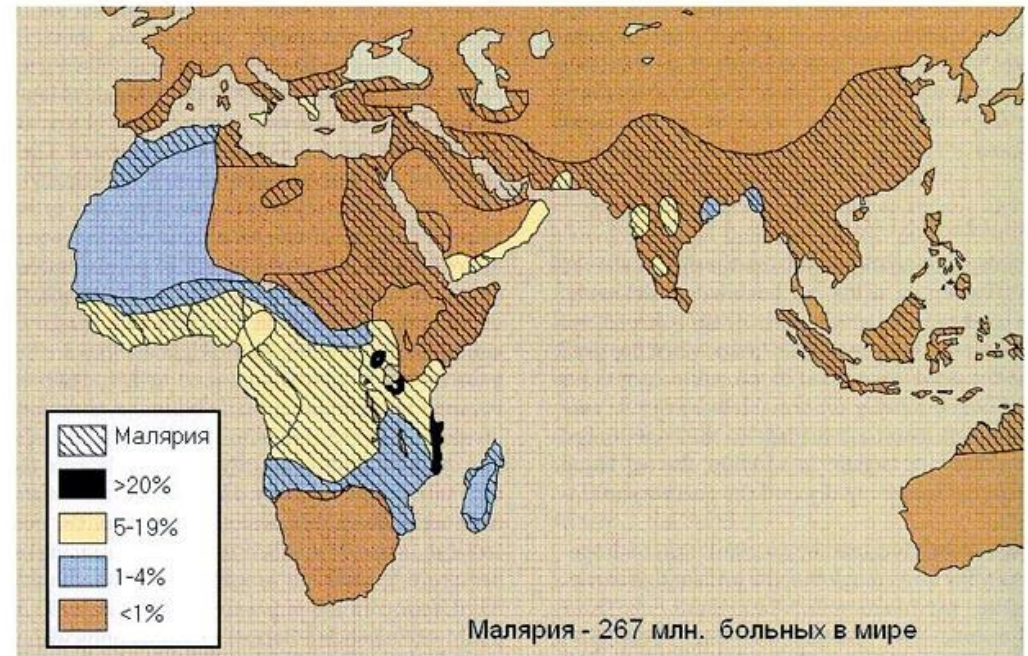
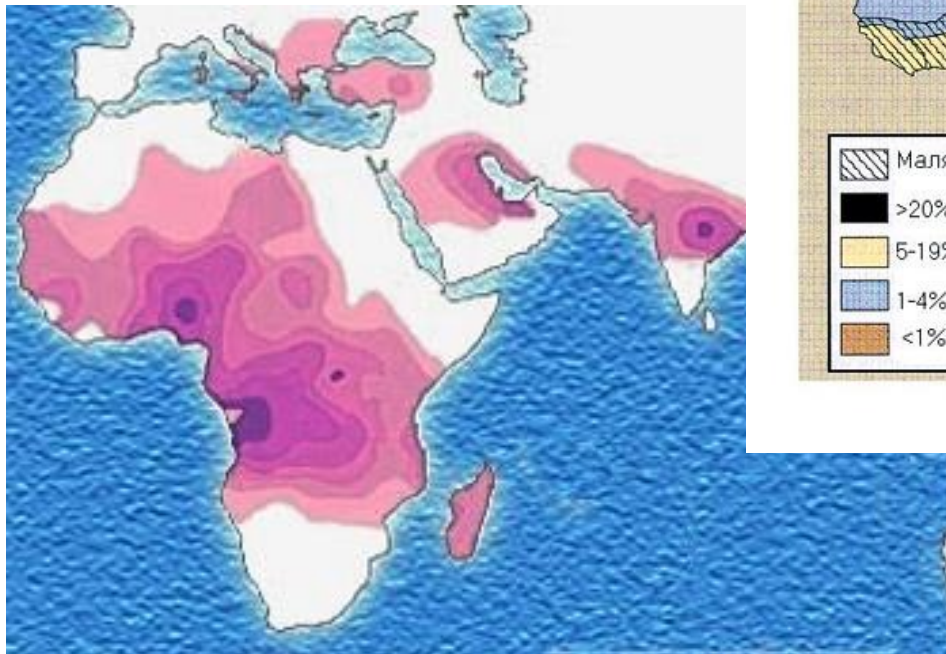




# Регионы с высоким заболеванием малярией



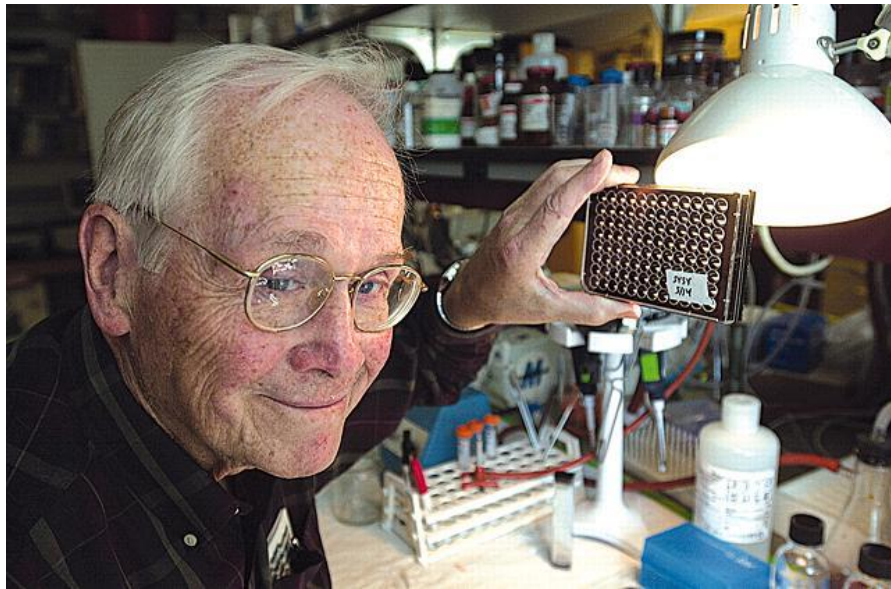
## Серповидноклеточная анемия и малярия



J. Buettner-Janusch, Physical Anthropology: A perspective. 1973, John Wiley & Sons, Inc.

# Распространение гена гемоглобина S

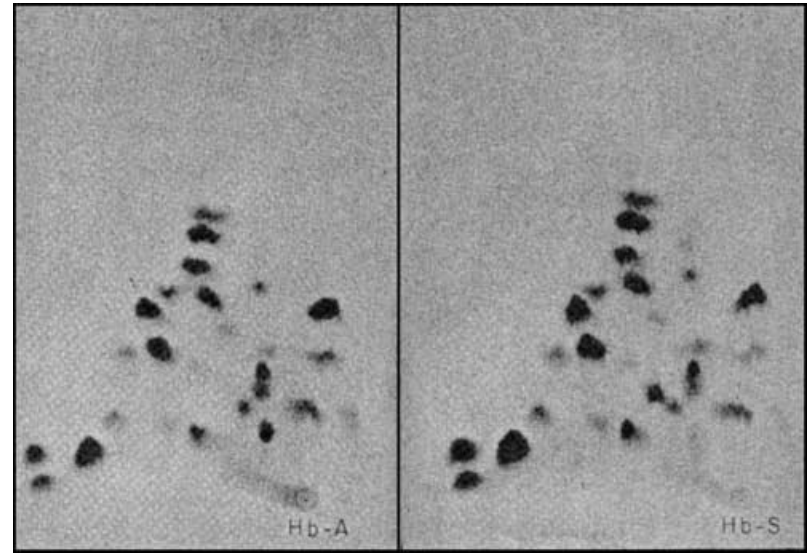
В 1949 г. **Полинг, Итано, Сингер и Уэллс** показали, что HbA и HbS различаются по электрофоретической подвижности. В 1951 г. **Перутц, Ликуори и Эйрих** показали их различие по строению кристаллов и растворимости. В 1956 г. **Ингрэм** установил, что причиной этих различий является единичная замена: в HbS глутаминовая кислота  $\beta$ -цепи заменена на валин. Первый описанный случай «молекулярной» болезни.



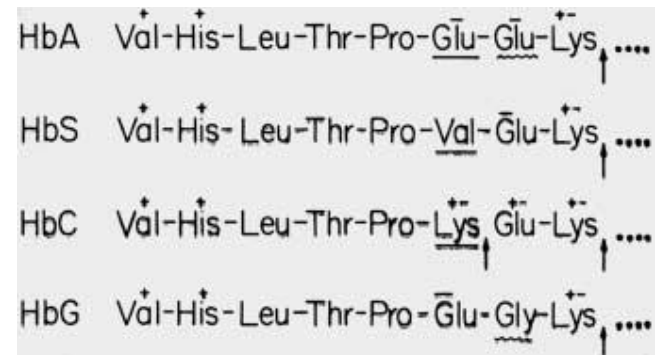
Вернон Мартин ИНГРЭМ  
(1924 - 2006)

«The father of Molecular Medicine»

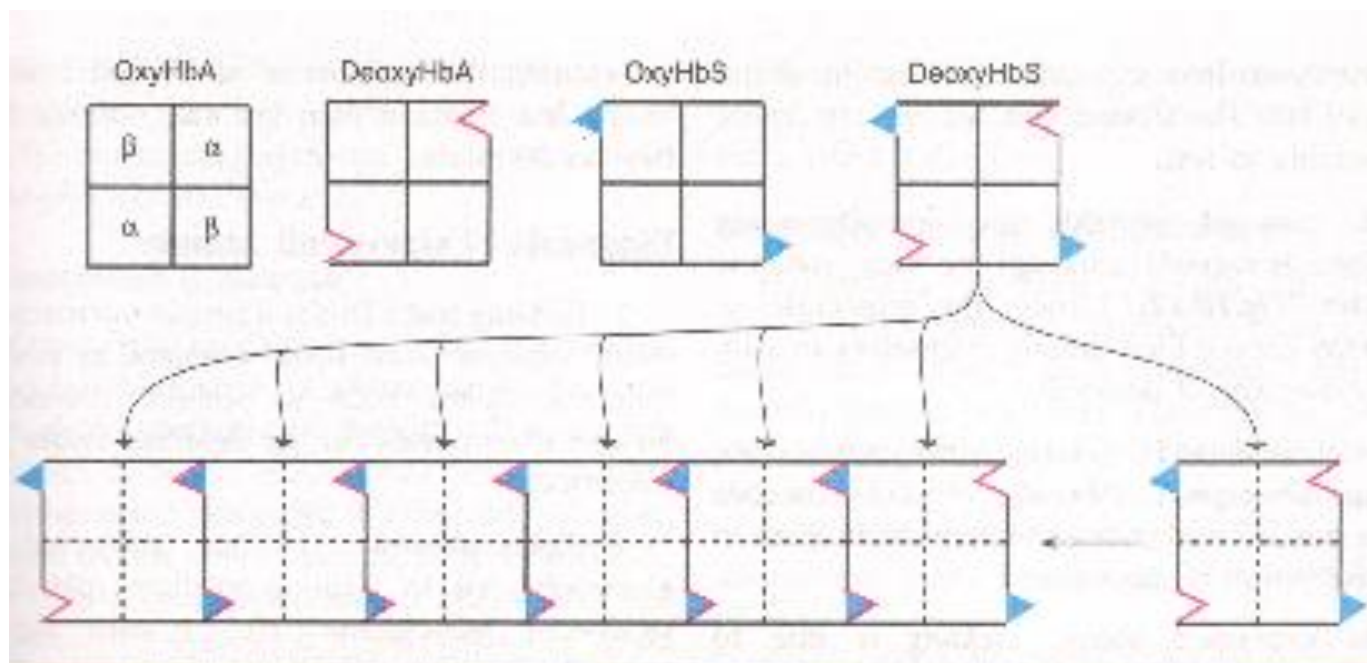
Показал, что отличие HbA от HbS – единичная замена в бета-цепи: Glu6 -> Val (1956). Единичная аминокислотная замена ведет к болезни.



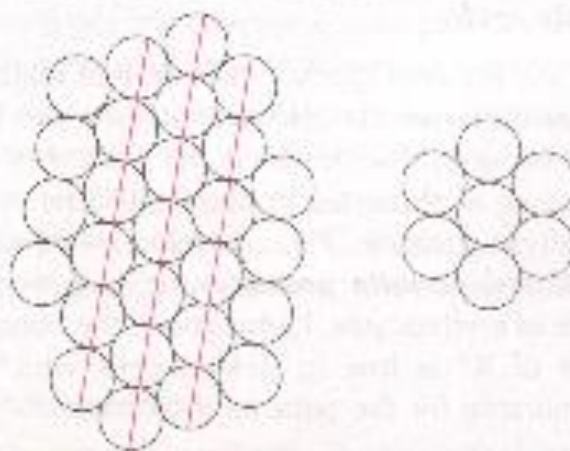
Пептидные карты HbA и HbS на бумаге – окрашены нингидрином.



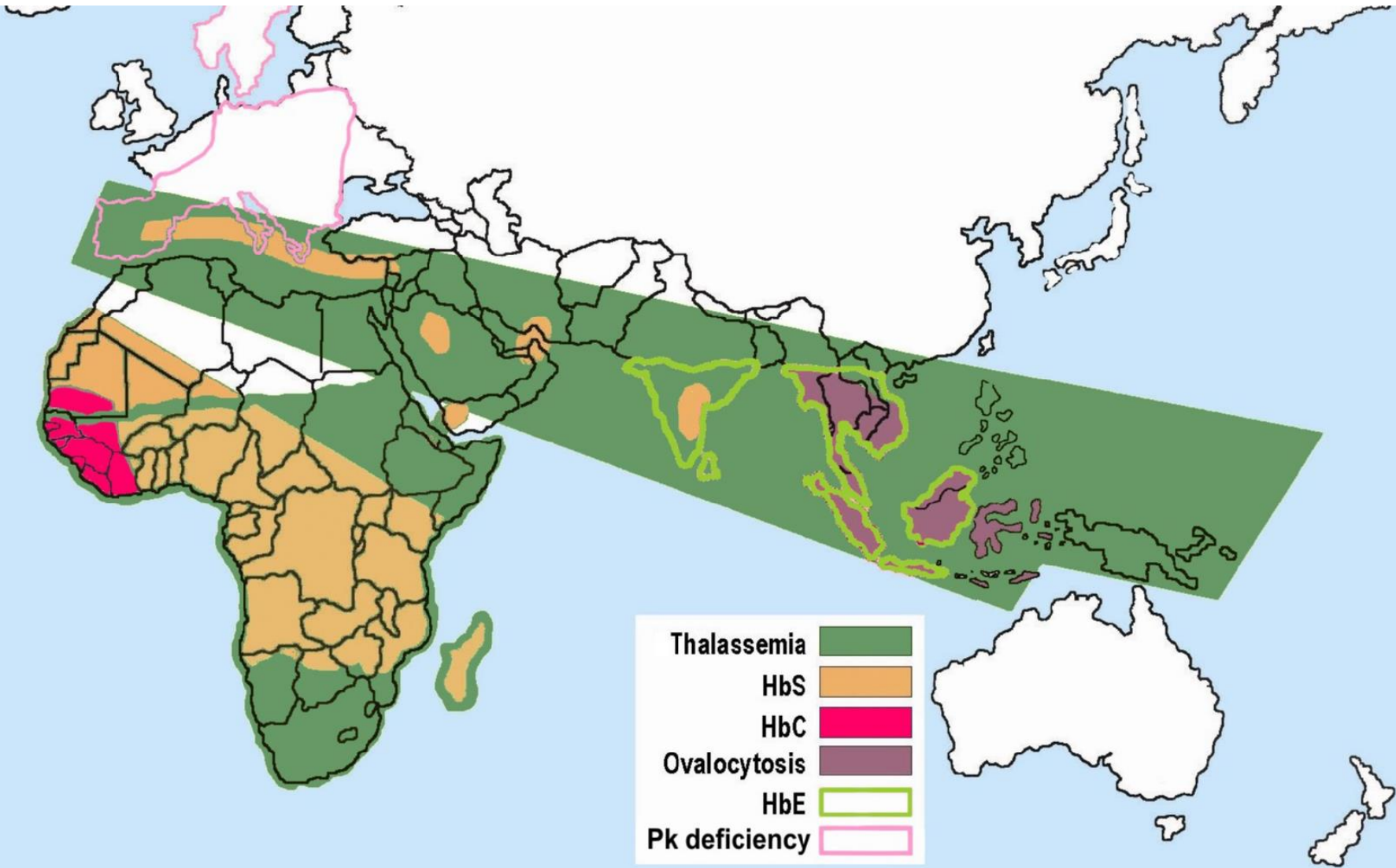
Аминокислотные последовательности N-концевых пептидов гемоглобинов A, S, C и G.



*Fig. 10.12 : Diagrammatic representation of sticky patch (Blue) and sticky patch receptor ( > ) in the formation of long aggregates of deoxyhemoglobins.*

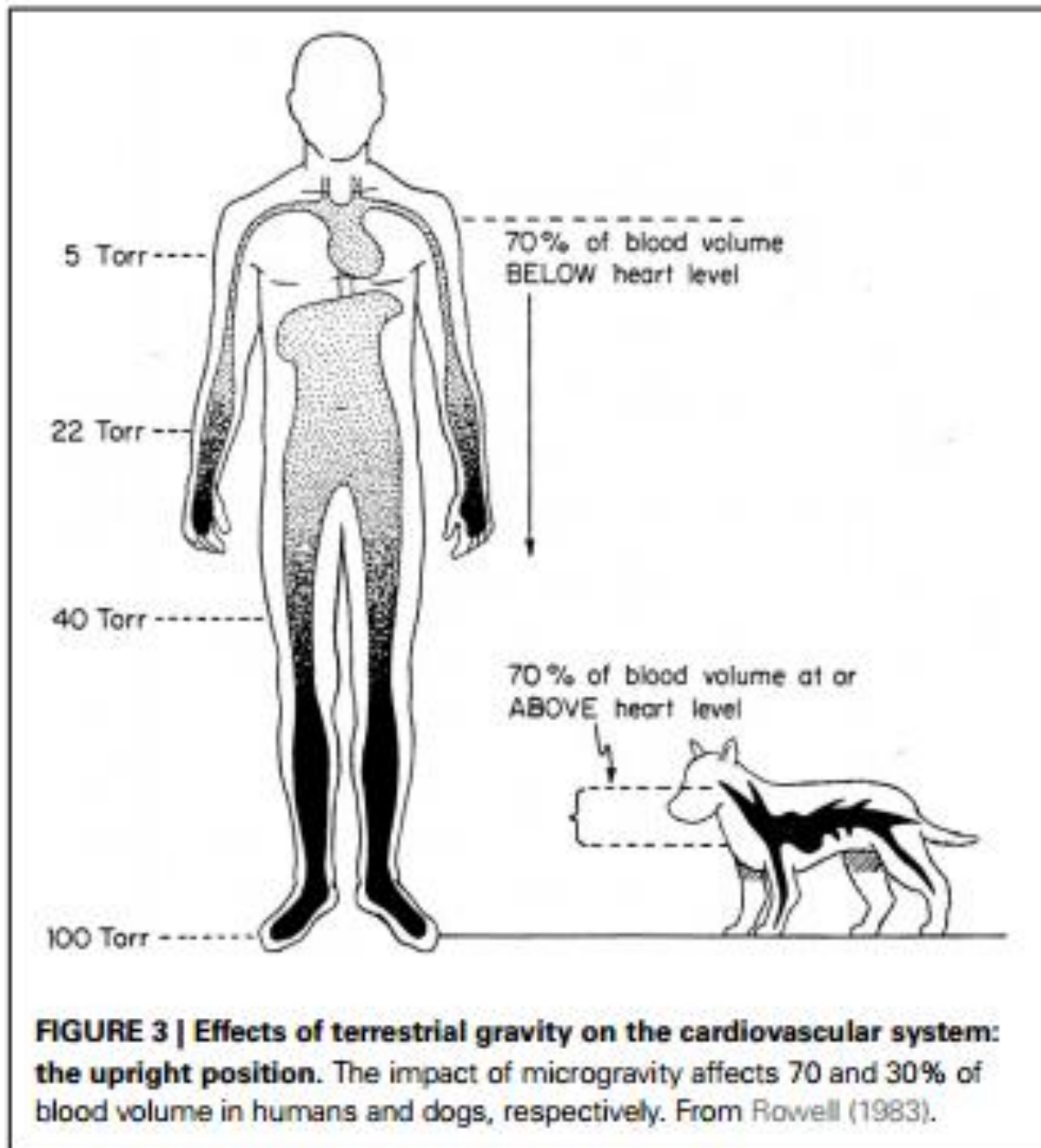


*Fig. 10.13 : Diagrammatic representation of a fibre of aggregated deoxyhemoglobin.*

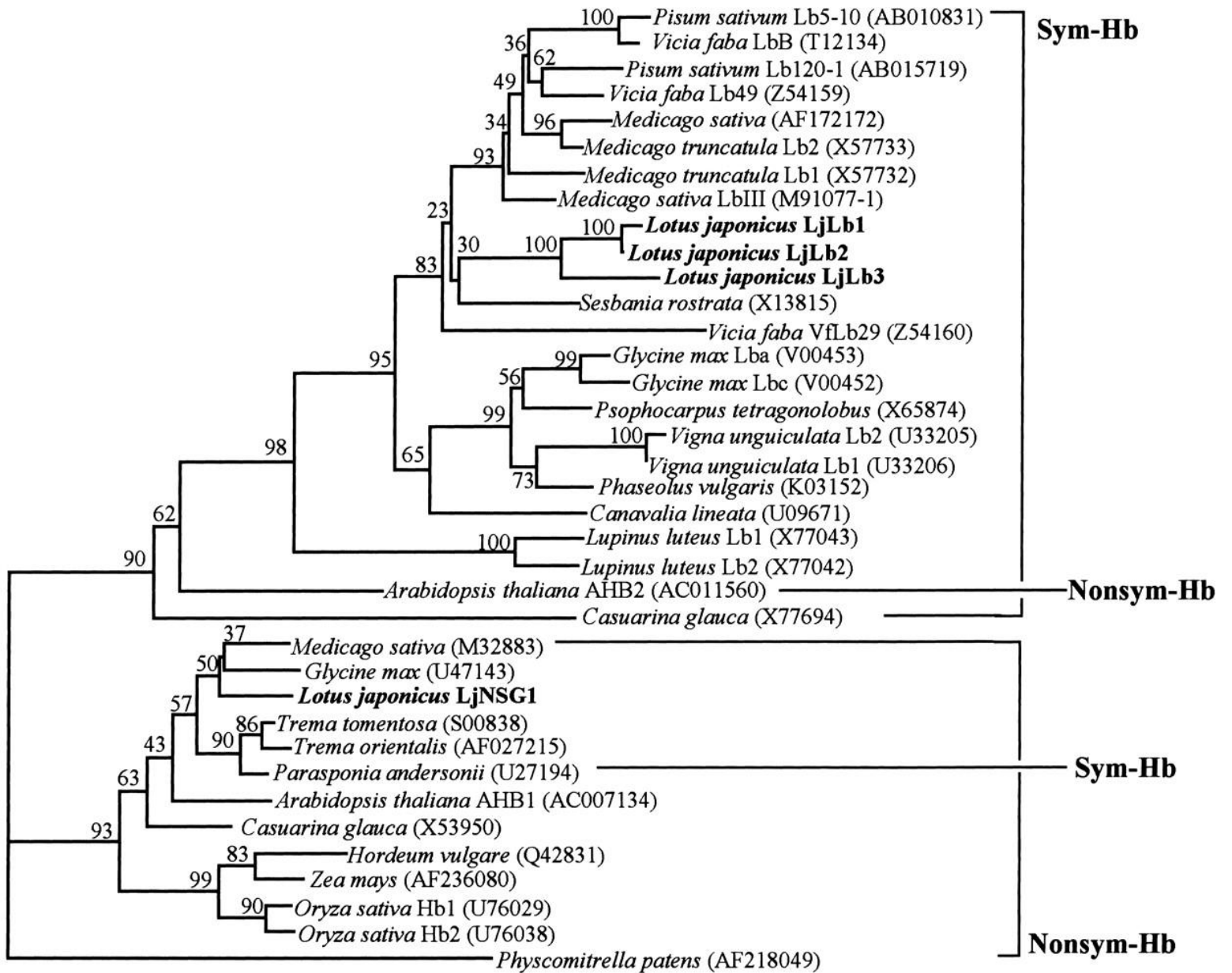


**Неоцитоллиз** – гемолиз  
молодых эритроцитов.  
Наблюдался у  
космонавтов и в  
высокогорье.

According to the theory, EPO's central role would be not only to stimulate the production of new RBCs in conditions of anaemia, as maintained by the orthodox view, but also that of a cytoprotective factor for circulating young RBCs. **Why neocytes are specifically destroyed and how is this related to decreased EPO levels has not yet been elucidated.**







0.1 substitutions / site

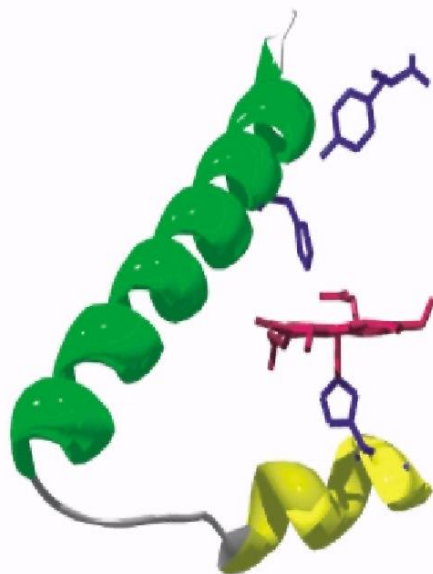
# ПРИМЕРЫ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ ОРГАНИЗМОВ, ЖИВУЩИХ ЗА СЧЁТ ХЕМОЛИТОТРОФИИ

*Calymene baccata*

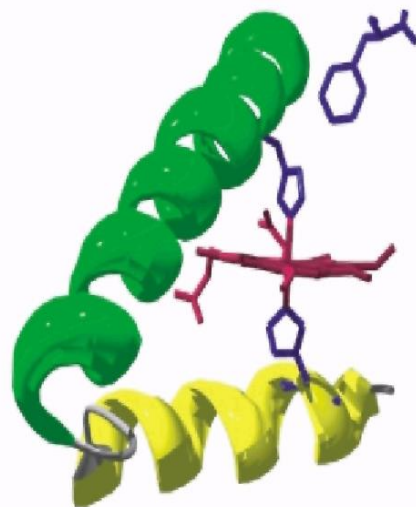
*Riftia pachyptila*



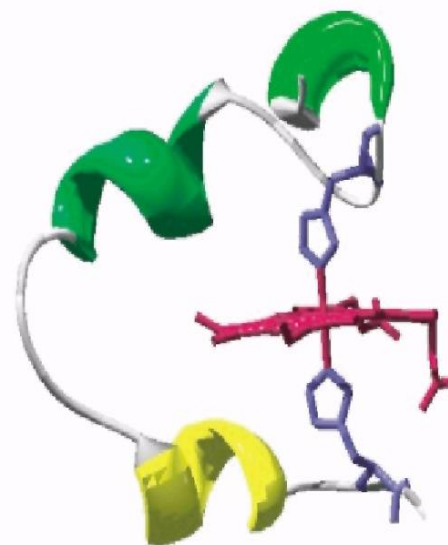
# ГЕКСА- и ПЕНТАкоординированные гемоглобины



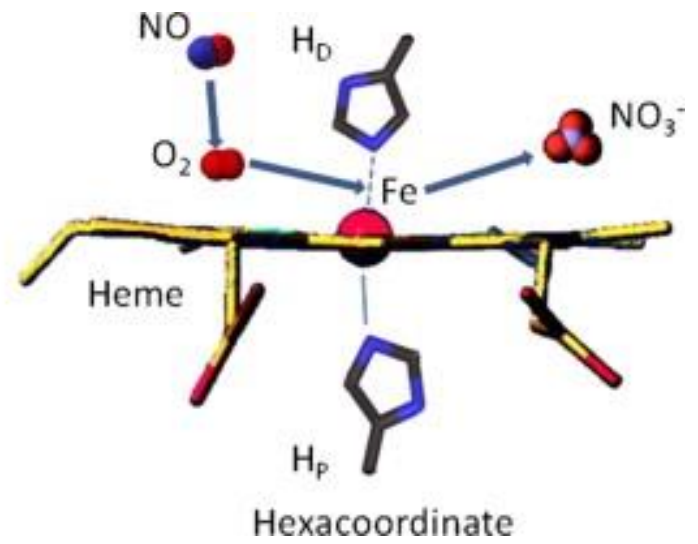
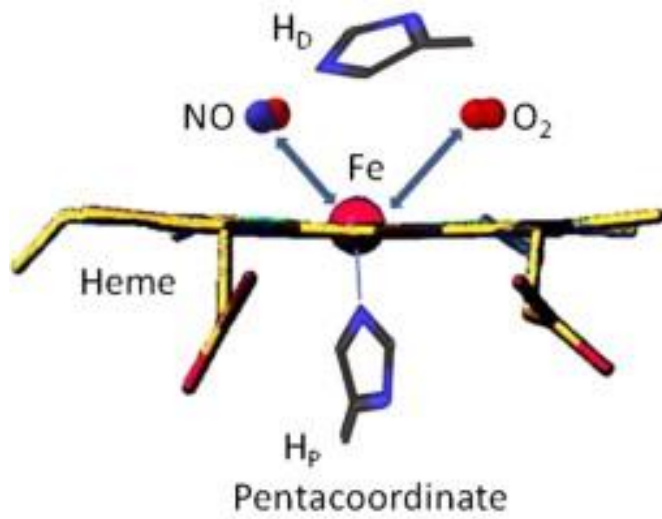
Soybean leghemoglobin



Rice non-symbiotic hemoglobin

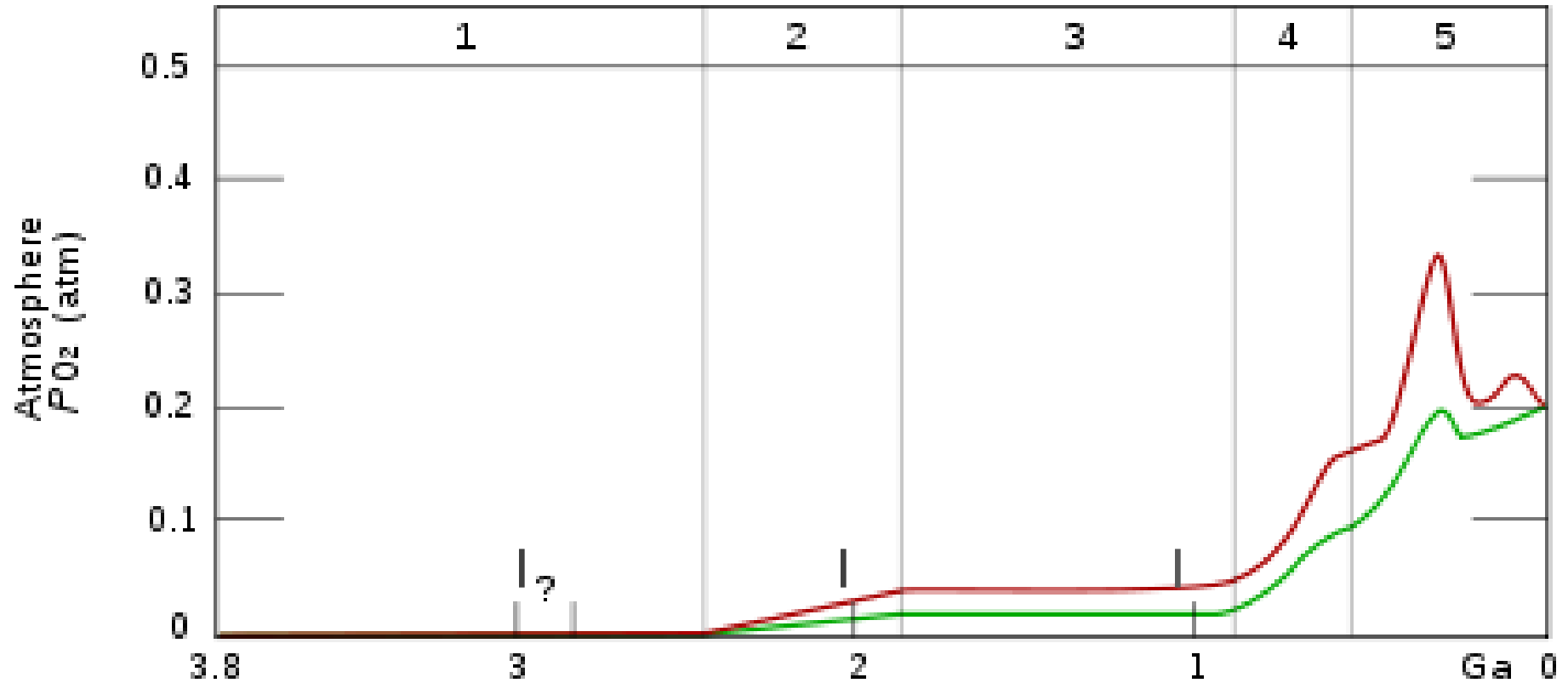


Bovine cytochrome *b5*



# Great Oxygenation Event (Oxygen Catastrophe)

## Stages



$O_2$  build-up in the Earth's atmosphere. Red and green lines represent the range of the estimates while time is measured in billions of years ago (Ga).

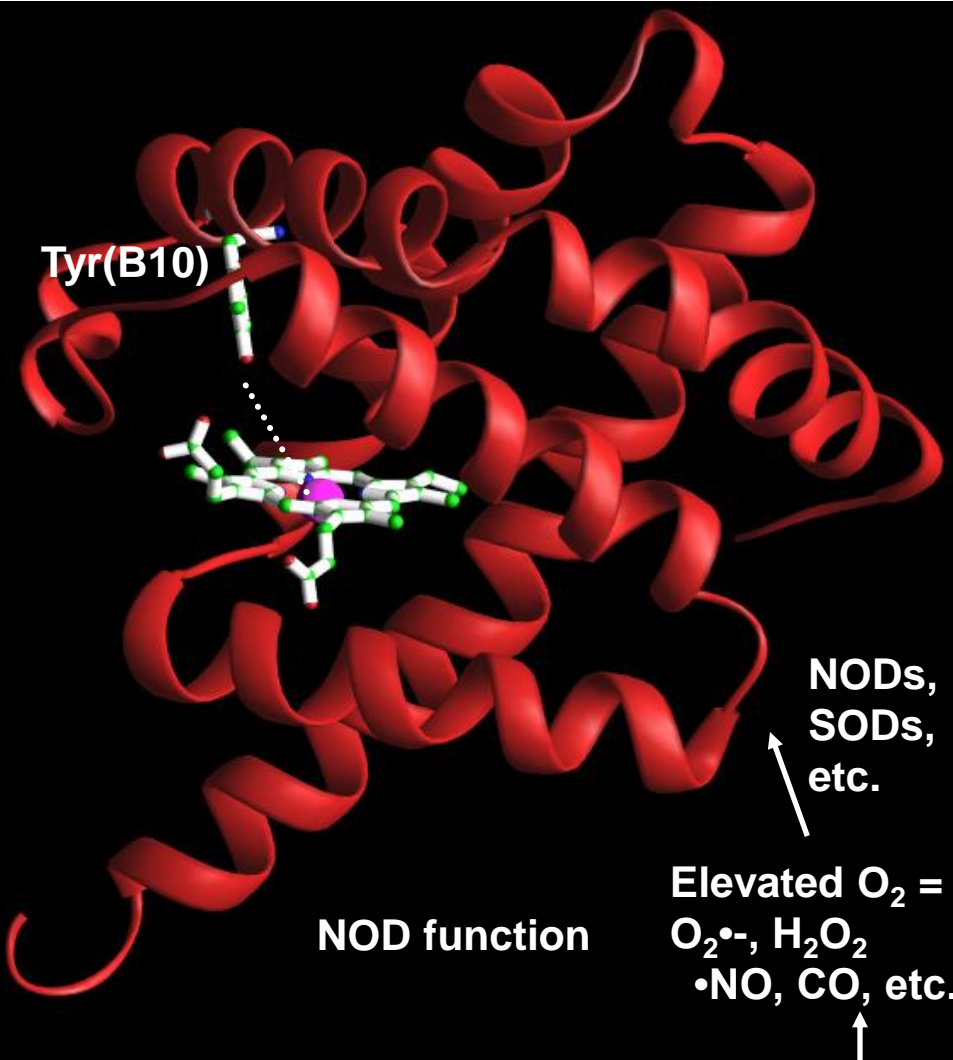
**Stage 1** (3.85–2.45 Ga): Practically no  $O_2$  in the atmosphere.

**Stage 2** (2.45–1.85 Ga):  $O_2$  produced, but absorbed in oceans & seabed rock.

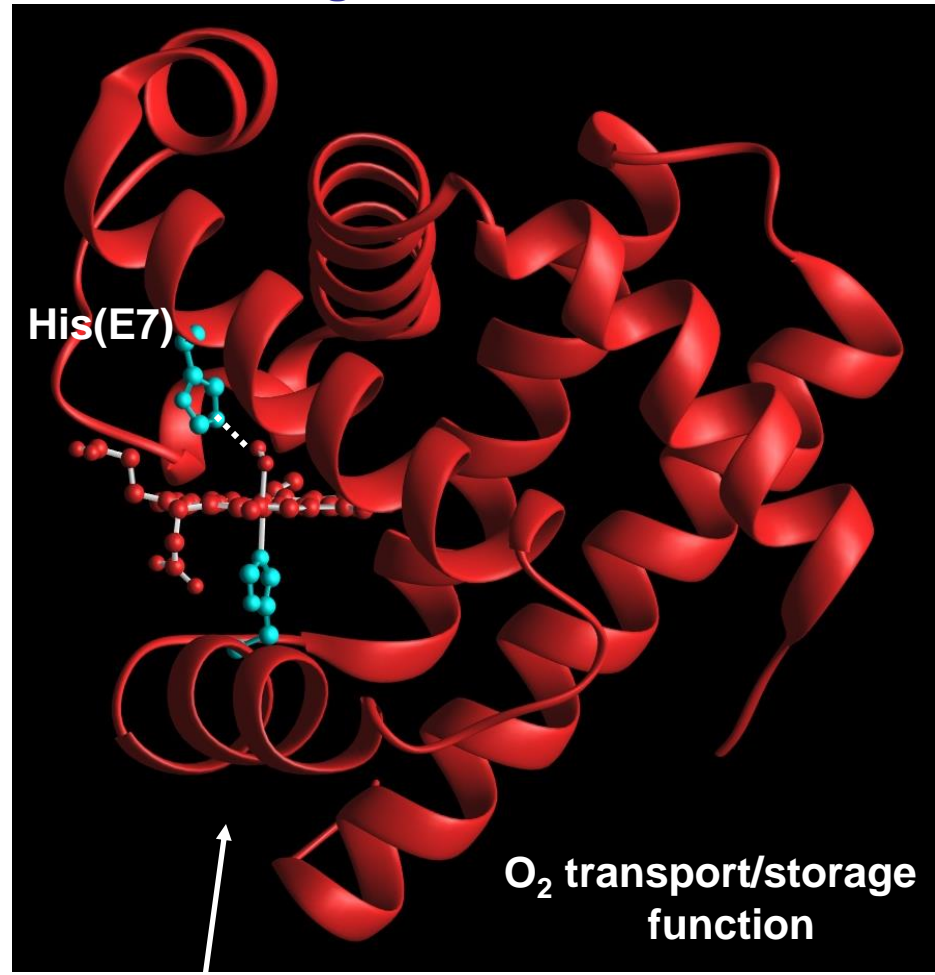
**Stage 3** (1.85–0.85 Ga):  $O_2$  starts to gas out of the oceans, but is absorbed by land surfaces.

**Stages 4 & 5** (0.85–present):  $O_2$  sinks filled and the gas accumulates

# Microbial flavohemoglobin (Hb domain)



# Muscle Myoglobins & RBC Hemoglobins



NOD

# Stages of globin evolution

## Horizontal gene transfer

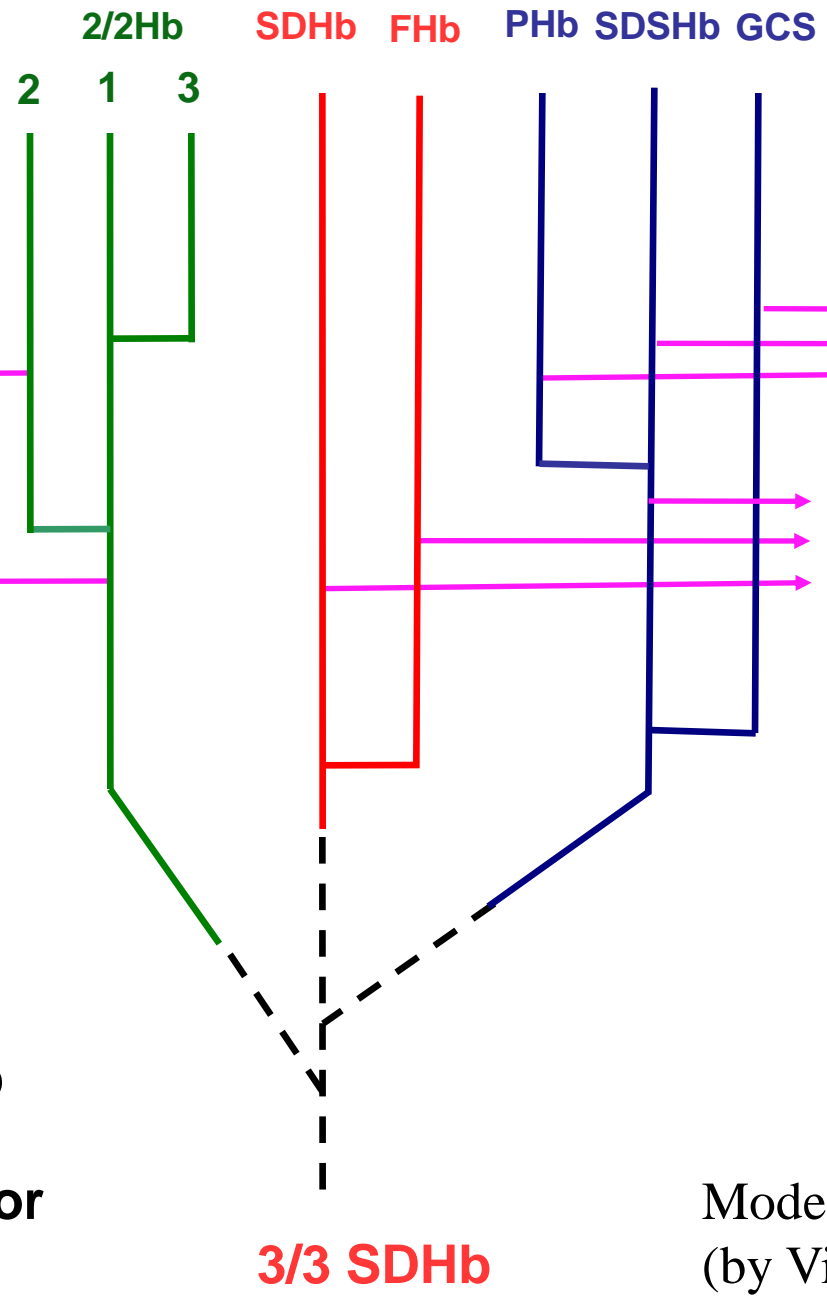
to plants

To Archea,  
Green algae,  
Diatomes,  
Protista

## Addition of C-domain

## Divergence of 2/2Hb and SDSHb

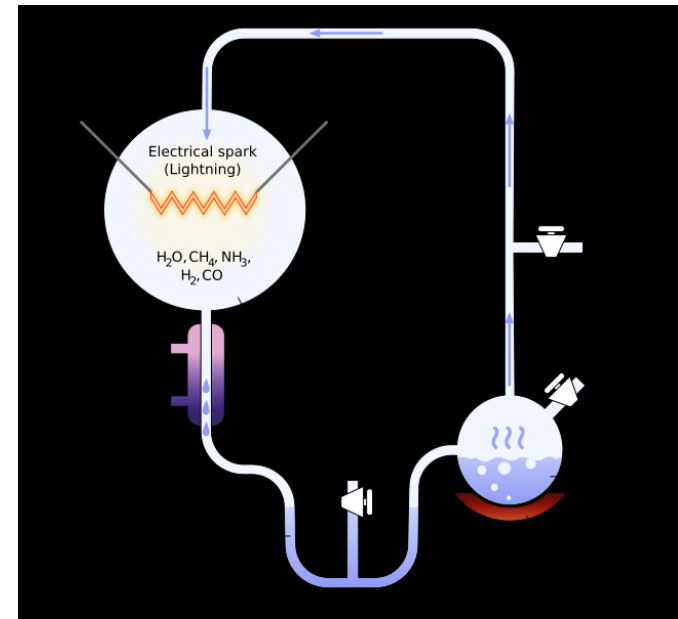
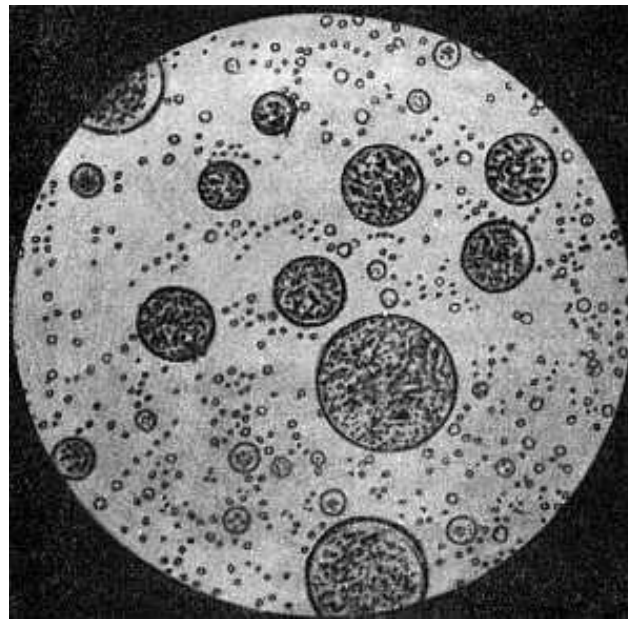
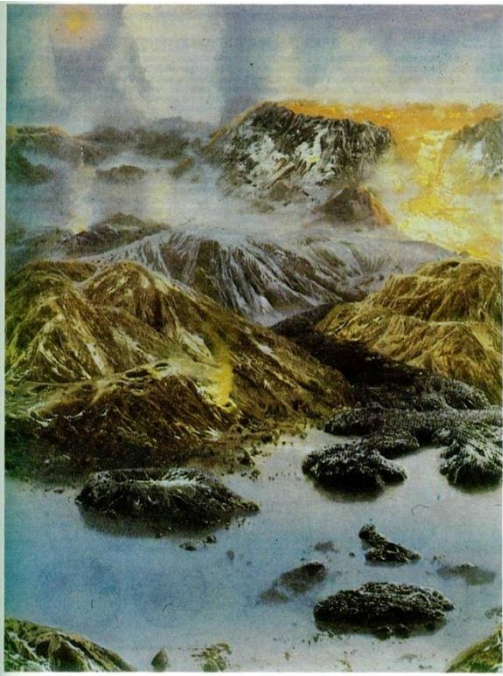
## 3/3 globin ancestor



Model of globin evolution  
(by Vinogradov et al., 2007)



# Александр Иванович Опарин (1894 – 1980)





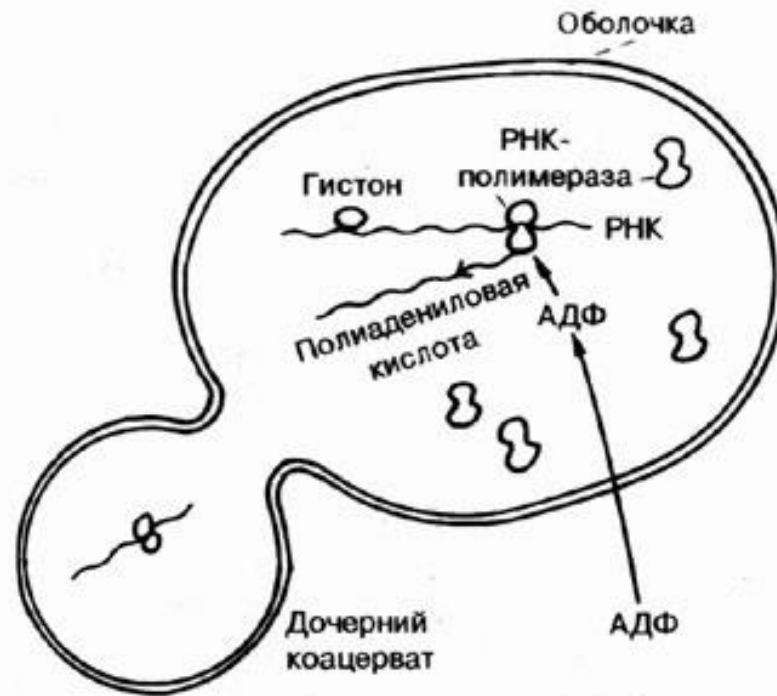


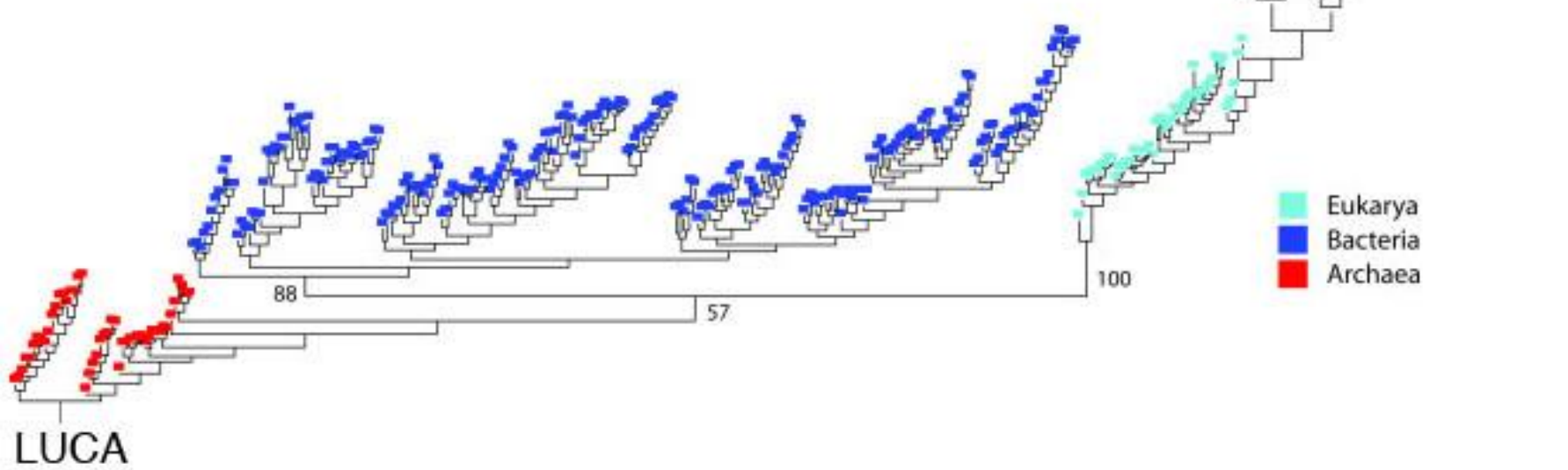
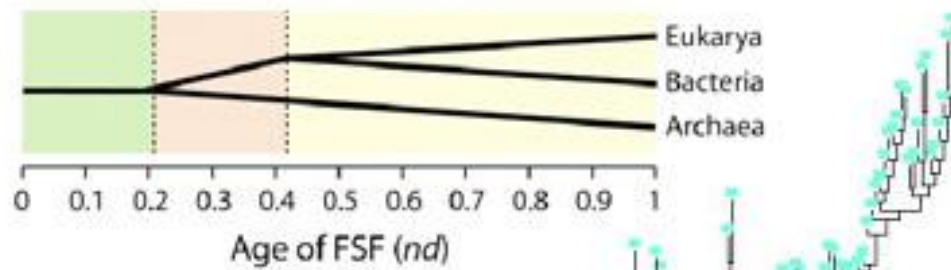
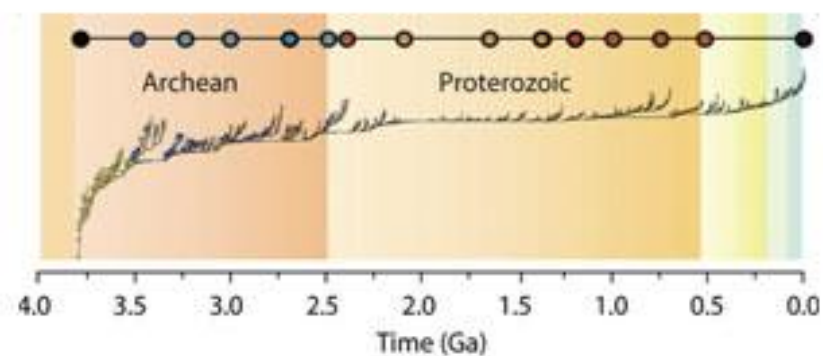
Джон Бёрдон  
Сандерсон  
ХОЛДЕЙН  
(1892 – 1964)

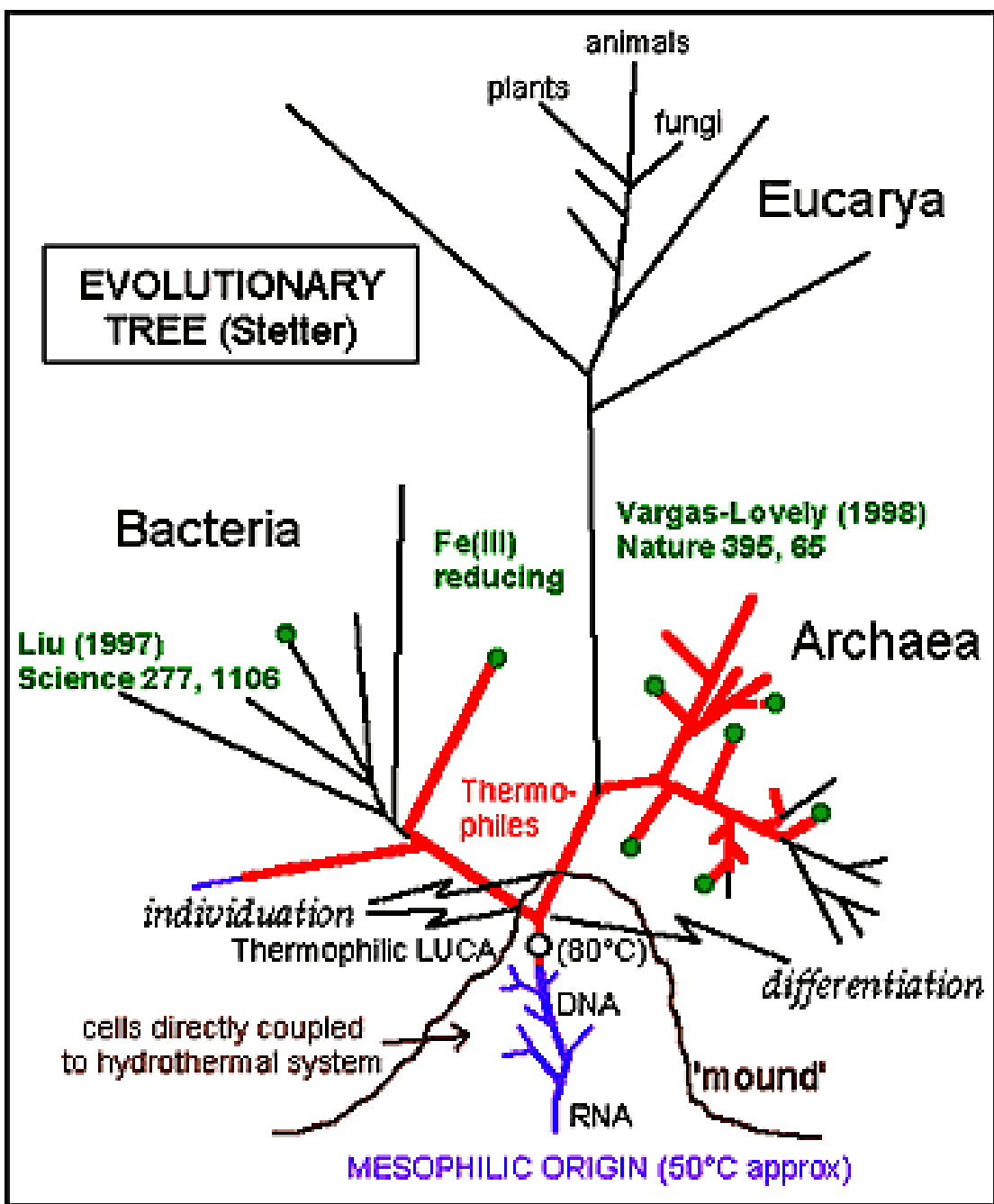
Haldane-Briggs  
equation

$$[ES] = \frac{[E]_0[S]}{K_m + [S]}$$

$$K_m = \frac{k_r + k_{cat}}{k_f}$$



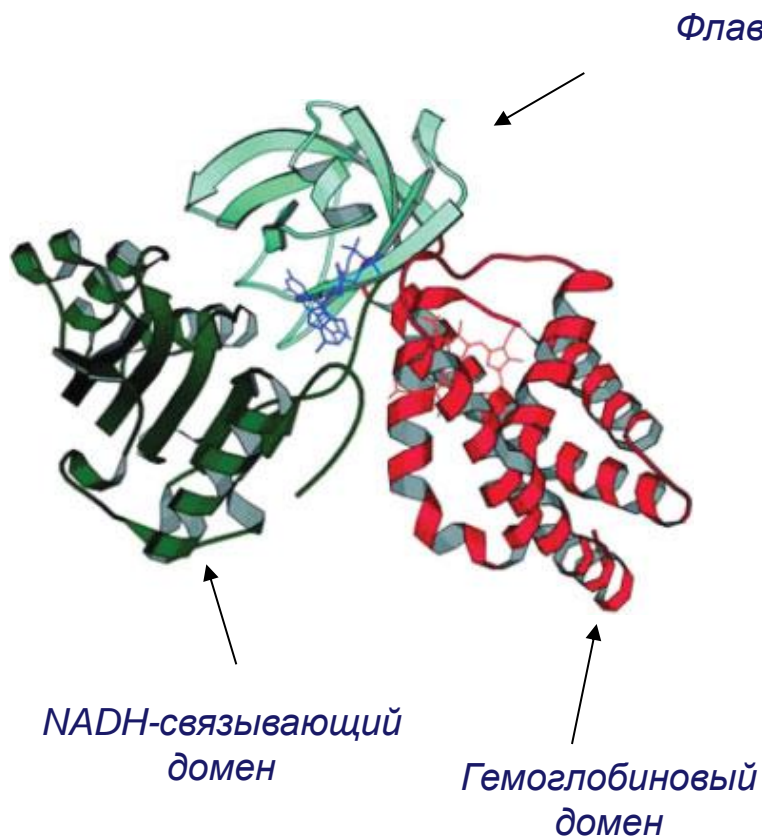




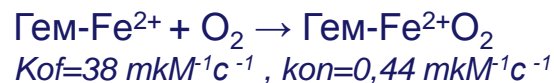
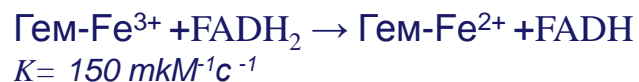
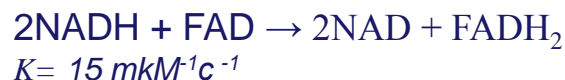
# ЭНЗИМОЛОГИЯ

# Флавогемоглобин – NO-диоксигеназа (EC 1.14.12.17)

Ферменты биотрансформации NO



NOD ингибируется  $[O_2]$   
 $[NO]/[O_2] = 1:100$



NO dioxygenase (NOD)

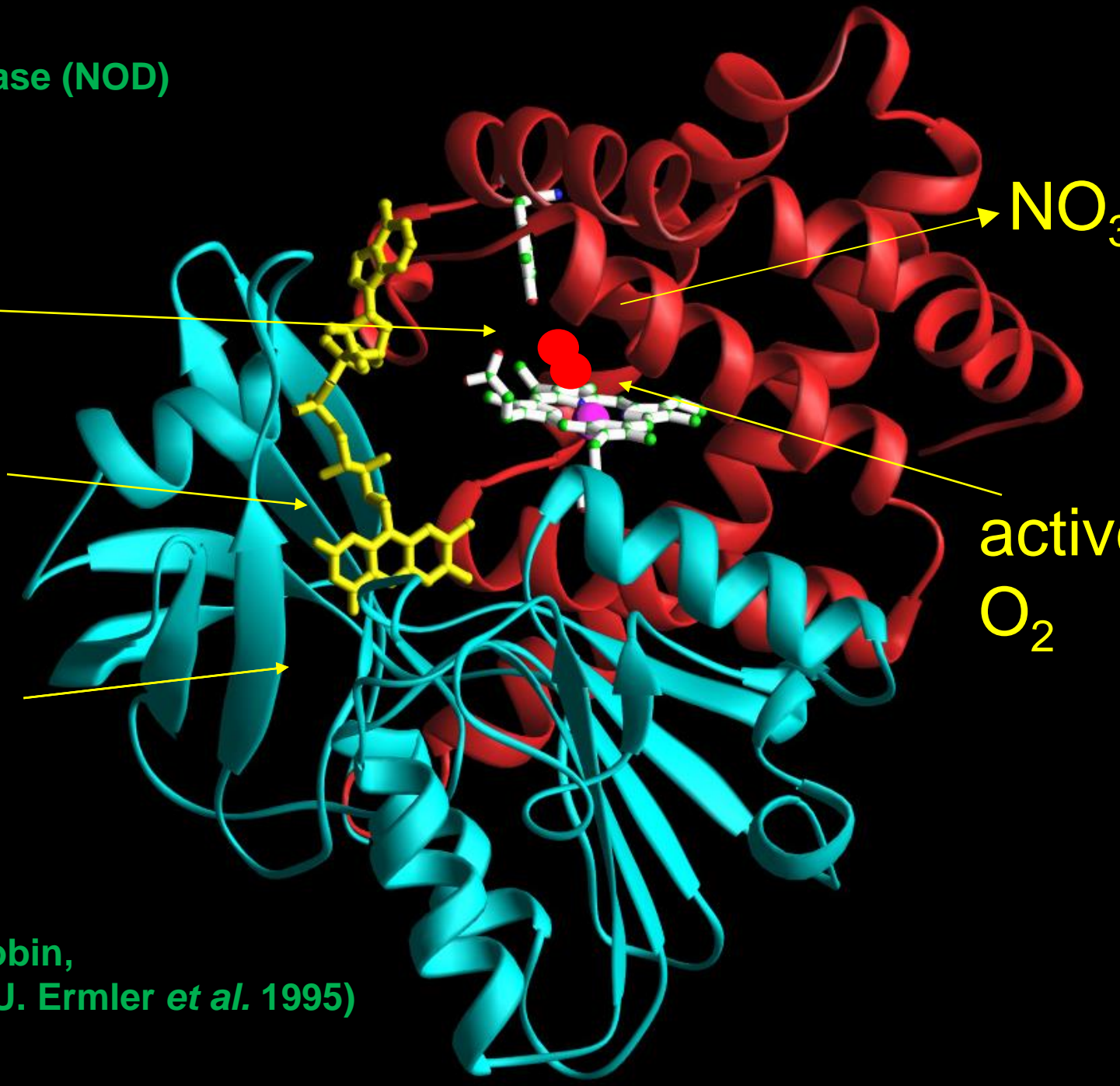
$\cdot\text{NO}$

FAD

NAD(P)H  
binding  
site

$\text{NO}_3^-$

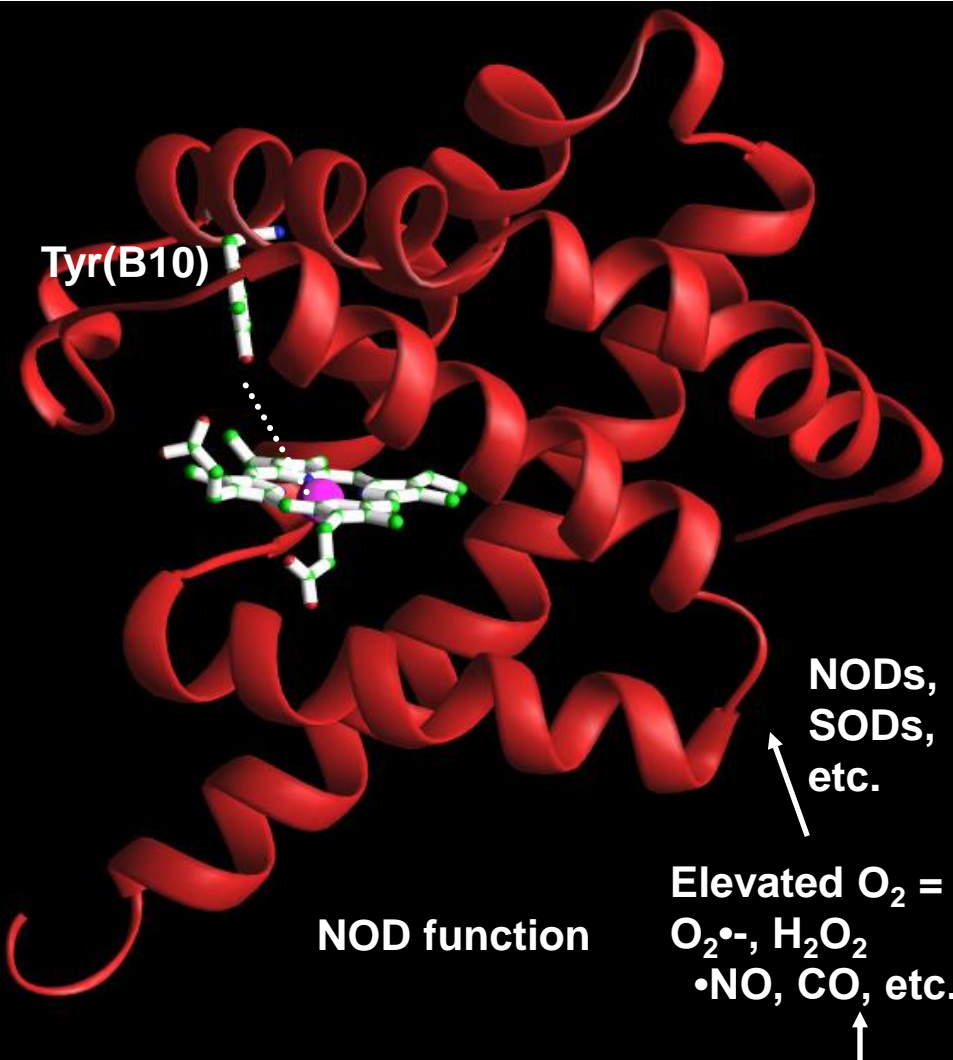
active  
 $\text{O}_2$



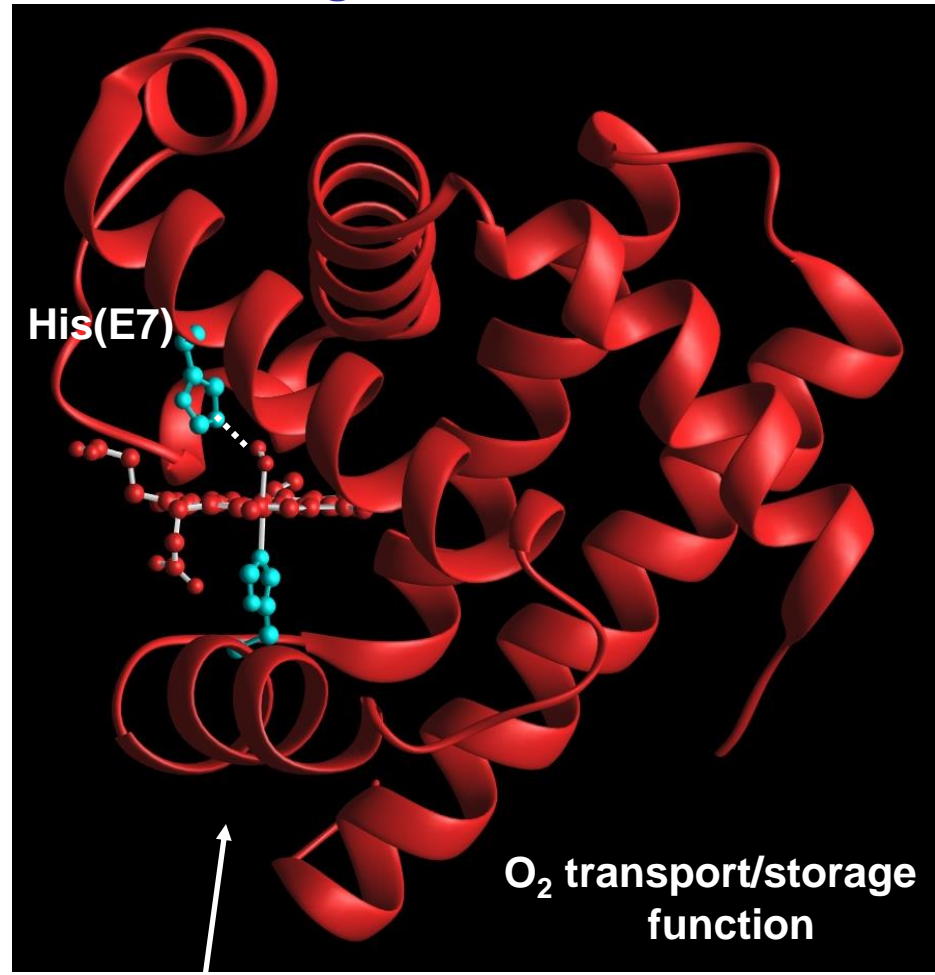
(flavo-hemoglobin,  
structure by U. Ermler *et al.* 1995)

NOD

# Microbial flavohemoglobin (Hb domain)

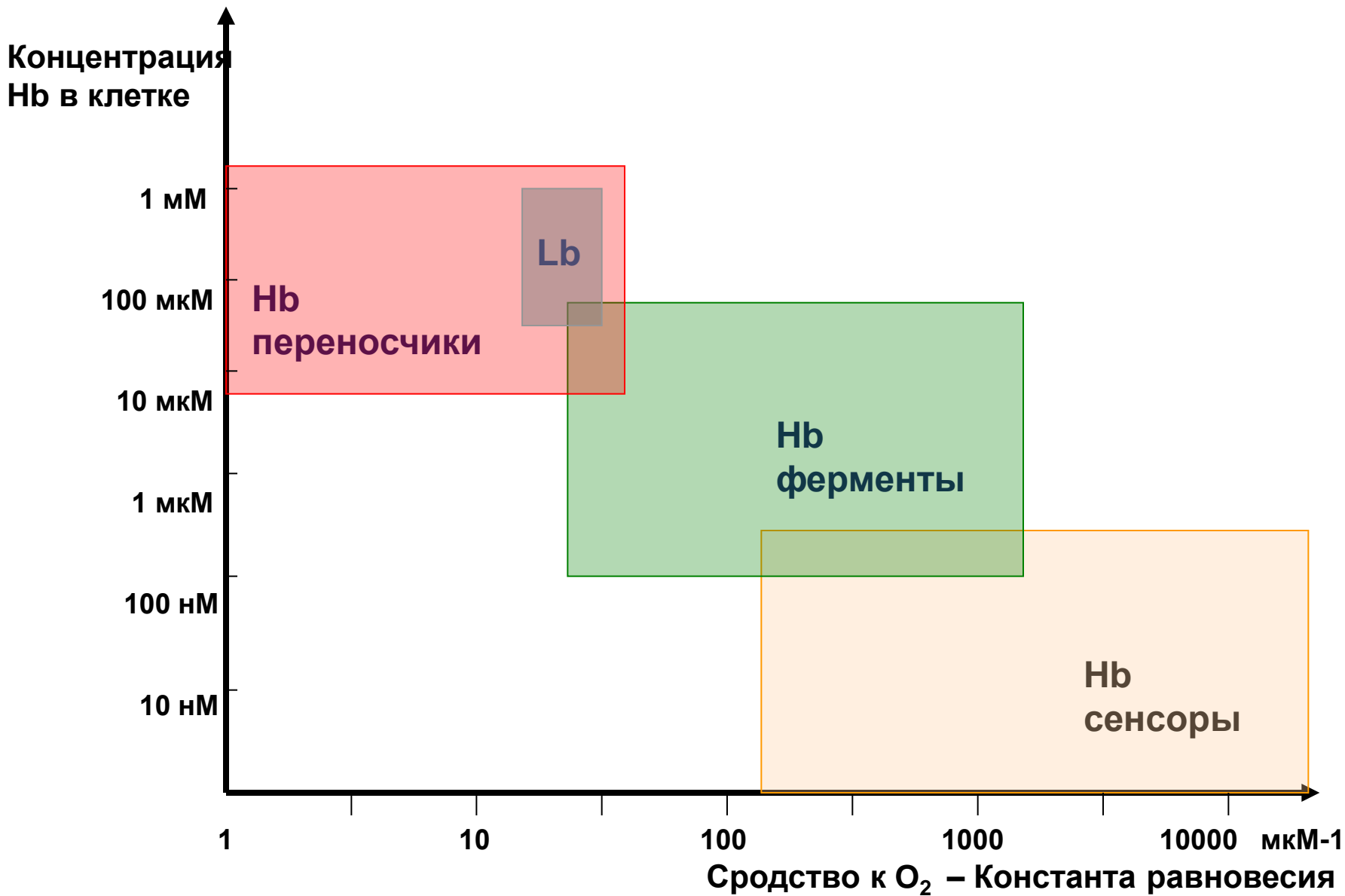


# Muscle Myoglobins & RBC Hemoglobins



NOD

# Концентрационно-функциональная шкала гемоглобинов (Hb)







Дэвид КЕЙЛИН  
(1887 - 1963)

переОткрыл цитохромы  
(1925). Ввел термин  
«цитохром».

Описал гемоглобин в  
дрожжах  
(флавогемоглобин) (1953).

Гемоглобин и миоглобин в реакции с перекисью водорода образуют промежуточные соединения аналогичные промежуточным соединениям пероксидазы [Keilin, Hartree, 1950, 1955], но с меньшей скоростью, чем классические пероксидазы.

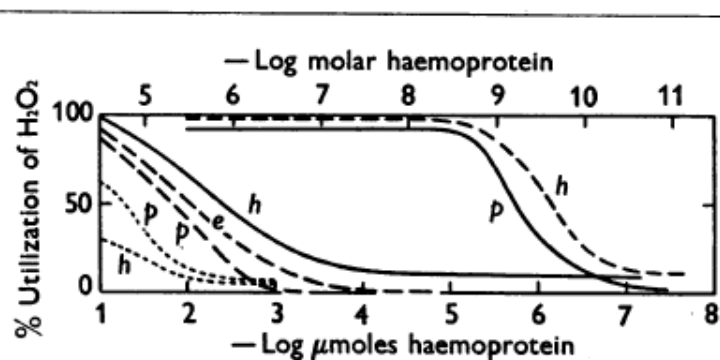
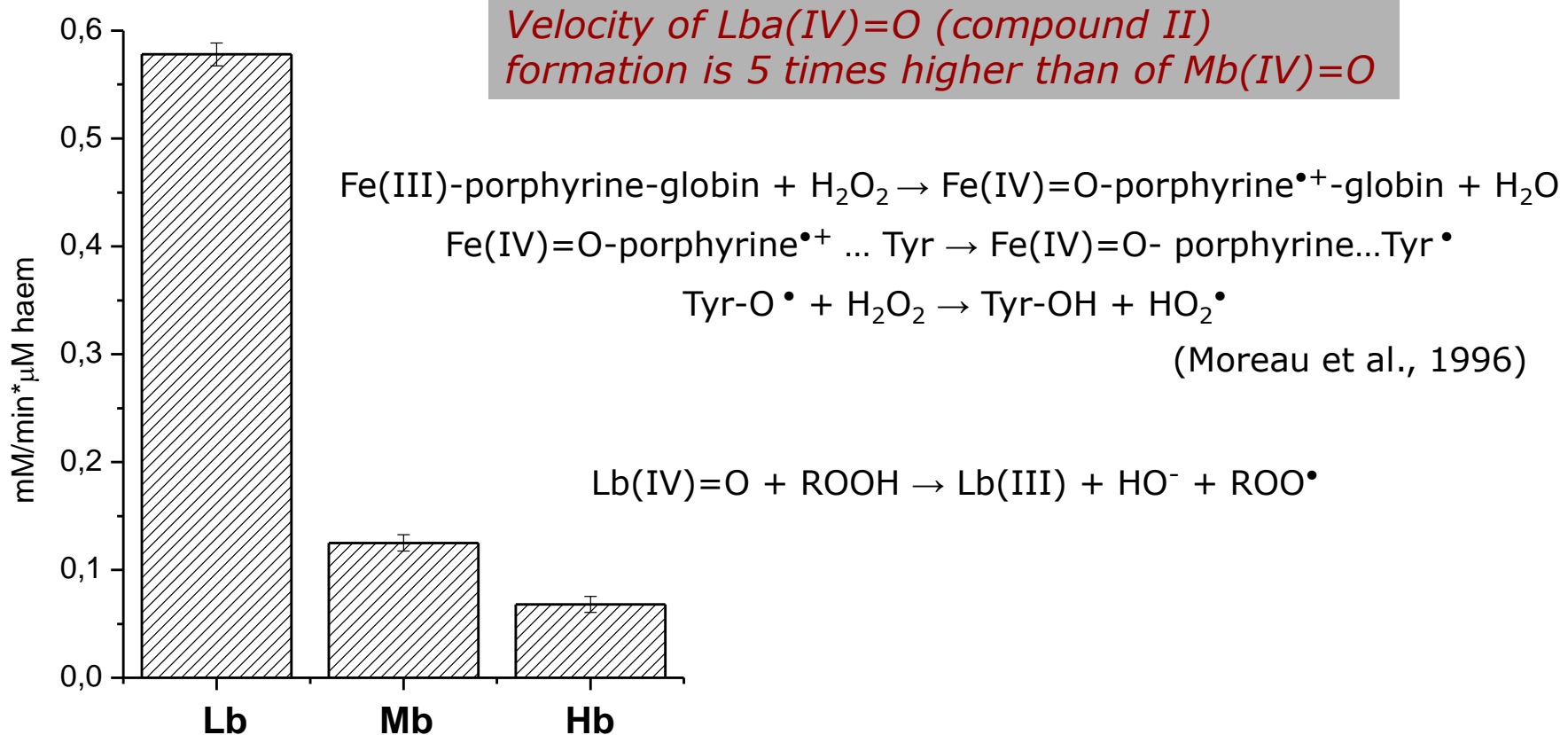


Fig. 12. Comparison of the activities of catalase, peroxidase and metmyoglobin in the coupled oxidation of three hydrogen donors; hydrogen peroxide, pyrogallol and ethanol. Catalase, ---; peroxidase, —; metmyoglobin, - - - -; *h*, hydrogen peroxide (curves taken from Fig. 1); *p*, pyrogallol (curves taken from Fig. 10); *e*, 50  $\mu$ moles ethanol (experimental conditions as in Fig. 3). With this donor peroxidase and metmyoglobin are completely inactive.

# «Псевдопероксидазная» активность различных гемоглобинов



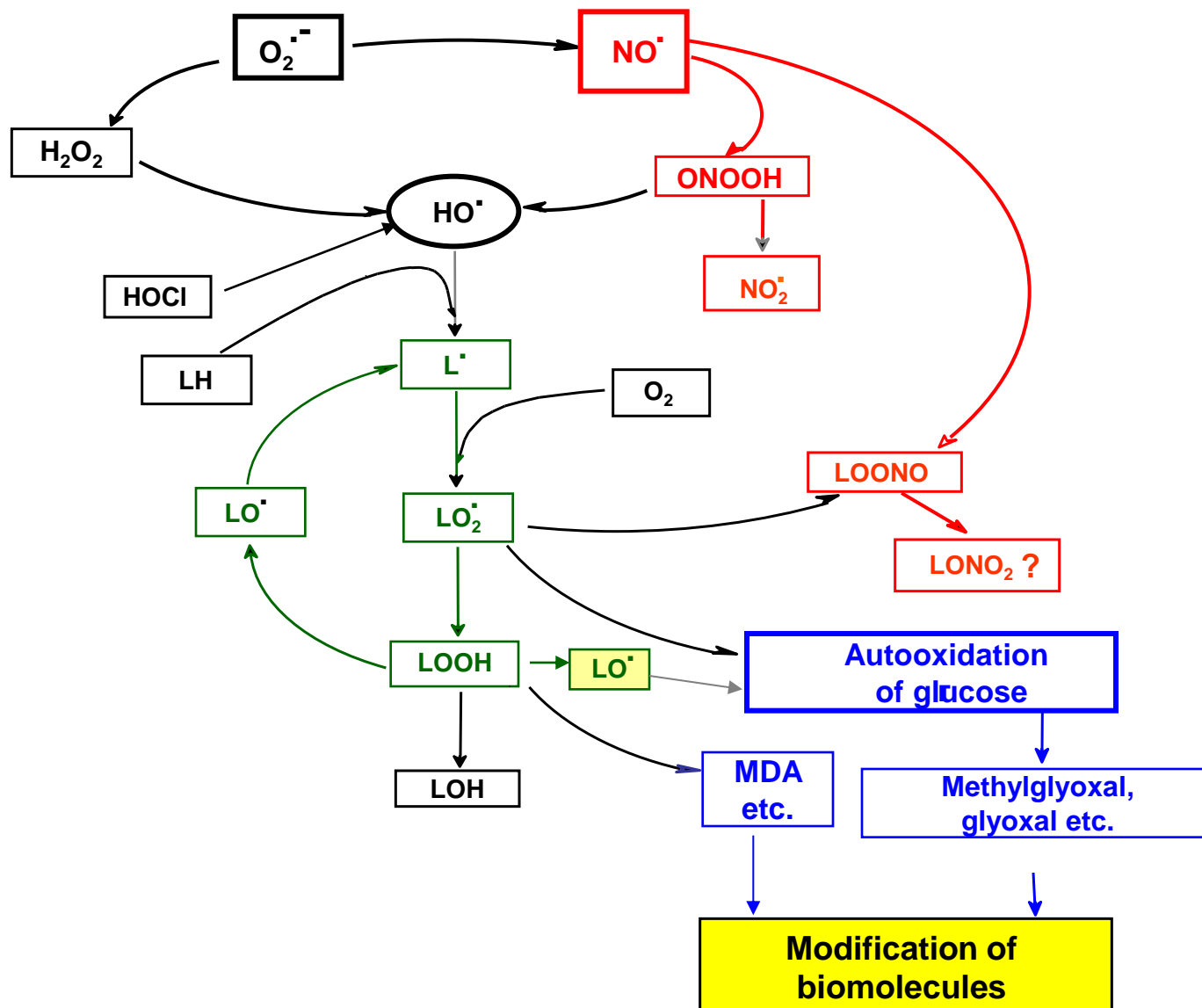
Peroxidase activity of different hemoglobins was calculated on 1 mM of the heme group: Lb of broad bean nodules, Mb of horse muscles, Hb of bovine erythrocytes. Reaction mixture contained 0.8 mM dianizidine and 0.5 mM *t*-BOOH in 0.1 M KPB pH 7.5. Activity was recorded at room temperature 25 C.

# АКТИВНЫЕ ФОРМЫ АЗОТА И АКТИВНЫЕ КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

# НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИОННО-АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

- **Активные формы кислорода и азота:** ( $O_2^{\cdot-}$ ,  $OH^{\cdot}$ ,  $H_2O_2$ ,  $ROO^{\cdot}$ ,  $RO^{\cdot}$ ,  $HOCl$ ,  $NO$ ,  $ONOO^-$ )
- **Активные карбонильные соединения:** reducing sugars, triosphosphate glycolysis intermediates, glyoxale, methylglyoxale, 3-desoxyglucosone, malone dialdehyde, acroleine, 4-hydroxynonenal

# ПУТИ ВОЗНИКНОВЕННЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО, НИТРОЗАТИВНОГО І КАРБОНІЛЬНОГО СТРЕСОВ

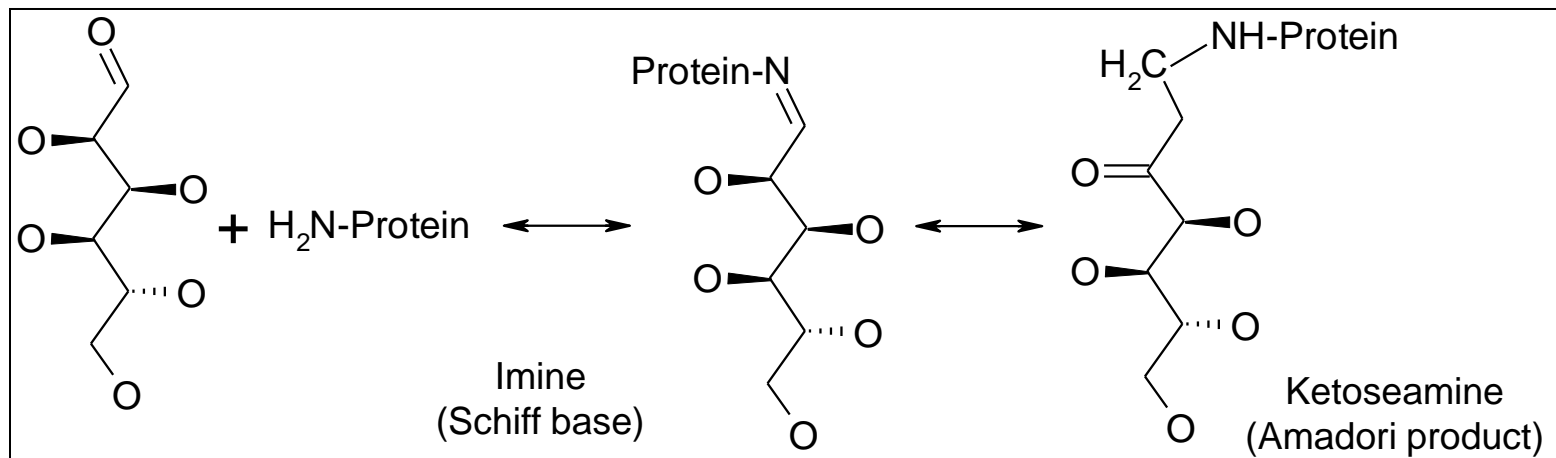




# Луи Камилл МАЙЯР (1878–1936)

*L.C.Maillard "Action des acides aminés sur les sucres: formation des mélanoidines par voie méthodique". Compte-rendu de l'Académie des sciences (1912) 154: 66–68.*

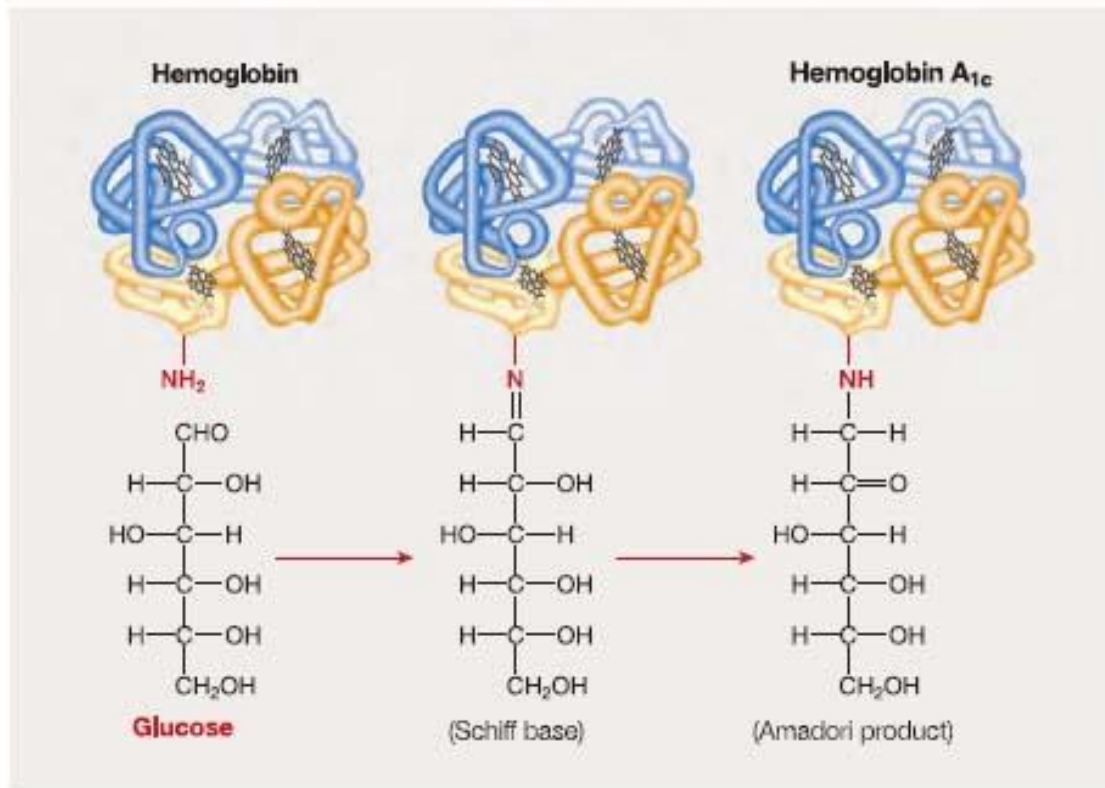
**Реакция Майяра – взаимодействие кето-групп восстанавливающих сахаров с аминокетто-группами аминокислот, пептидов и белков**



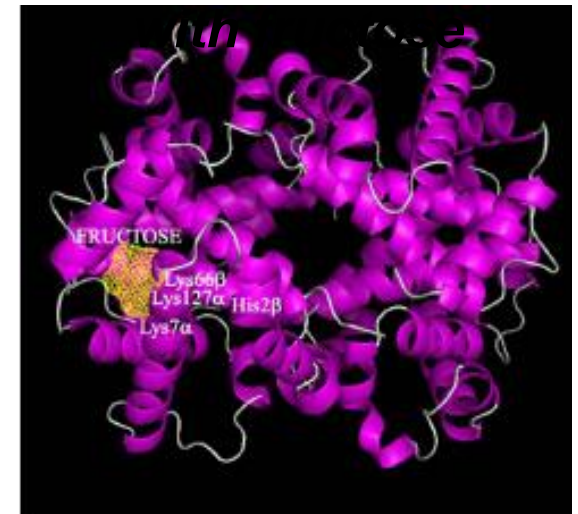
# Гликозилированный гемоглобин (HbA1c)

маркер гликемии

вероятность сердечно-сосудистых заболеваний



*Hb,*  
*модифицированный*  
*фруктозой*



Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. // *Clin. Chim. Acta.* 1968. V.22. P.296–298.

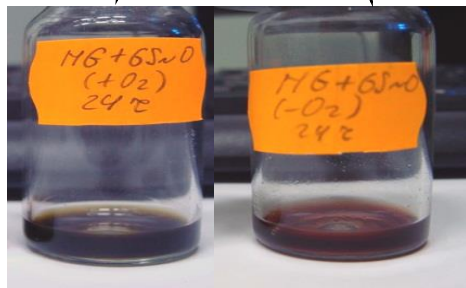


# Образование nitrimetHb в системе metHb/MG/GSNO

metHb + MG + GS-NO/NaNO<sub>2</sub>

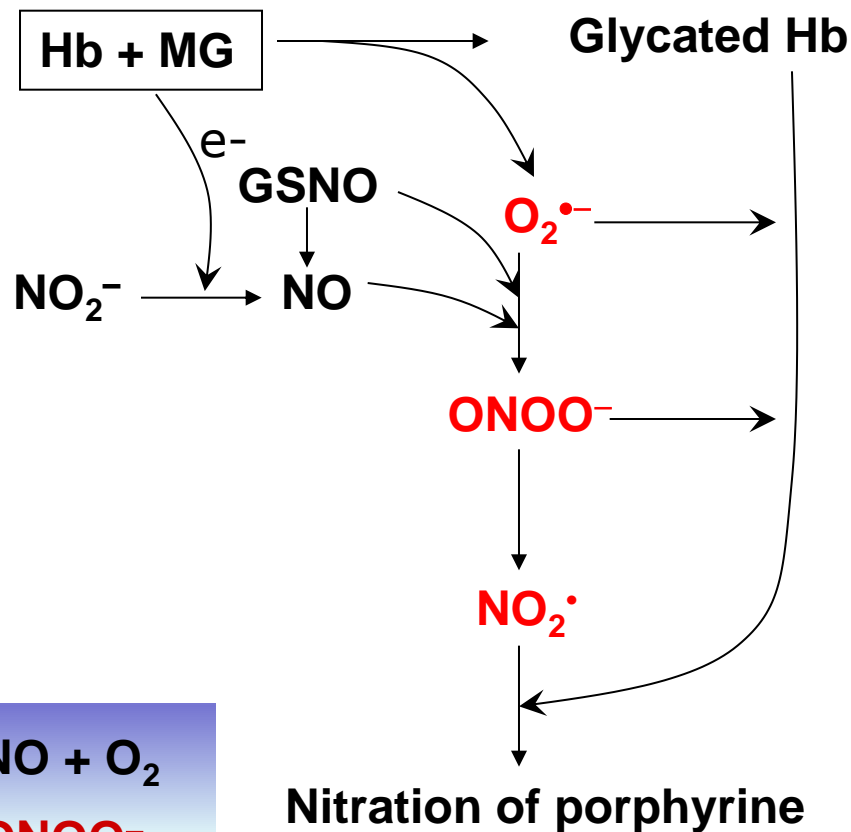
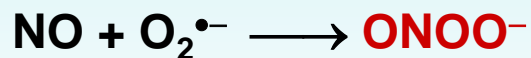
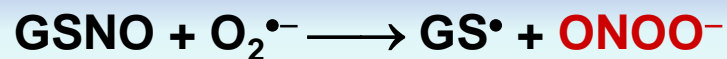
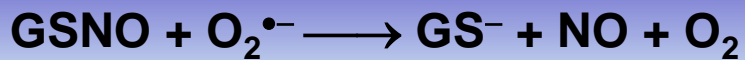
+O<sub>2</sub>

- O<sub>2</sub>

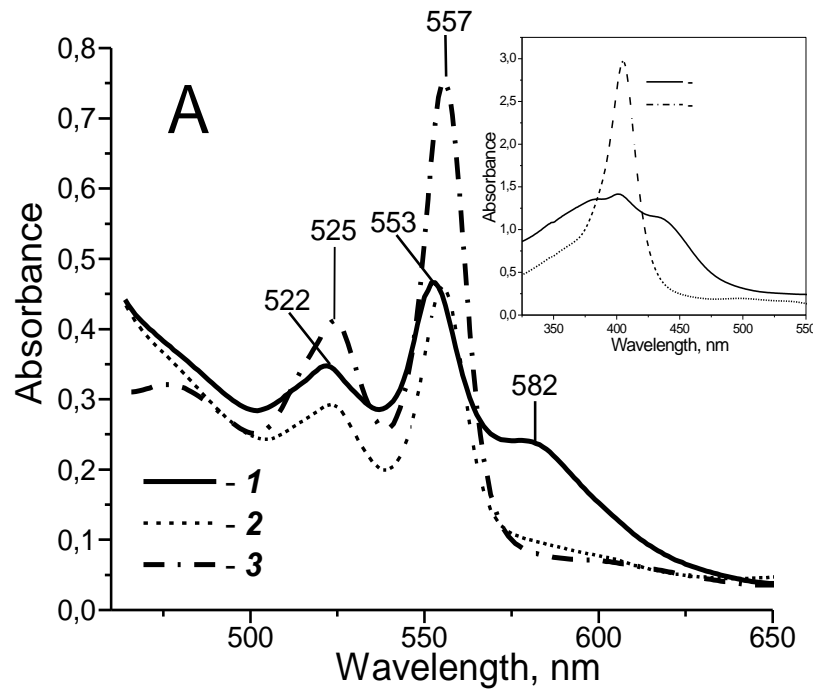


nitrimetHb

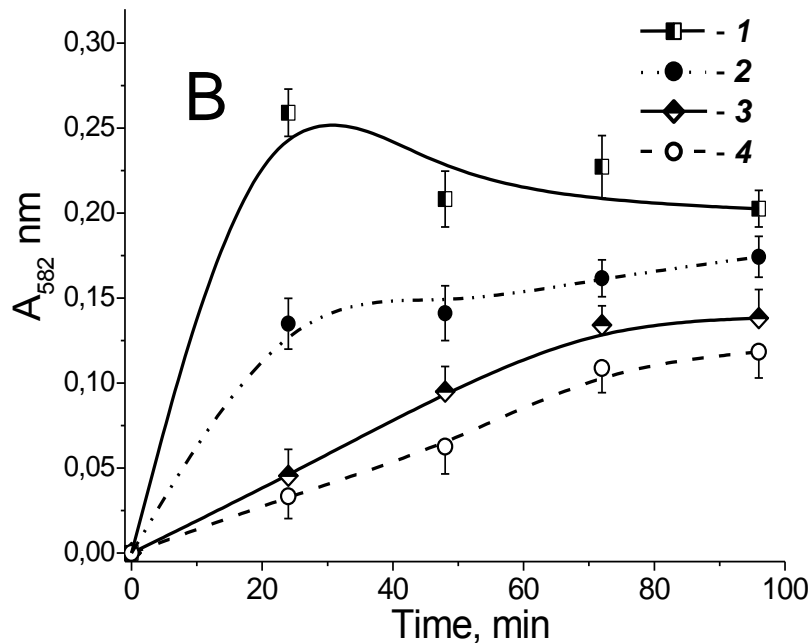
HbNO





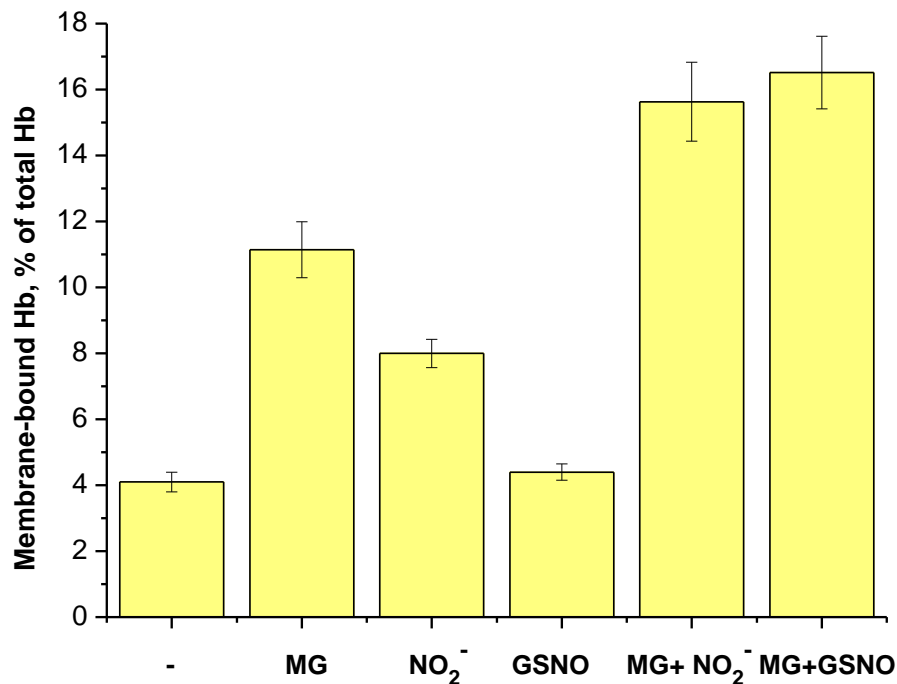
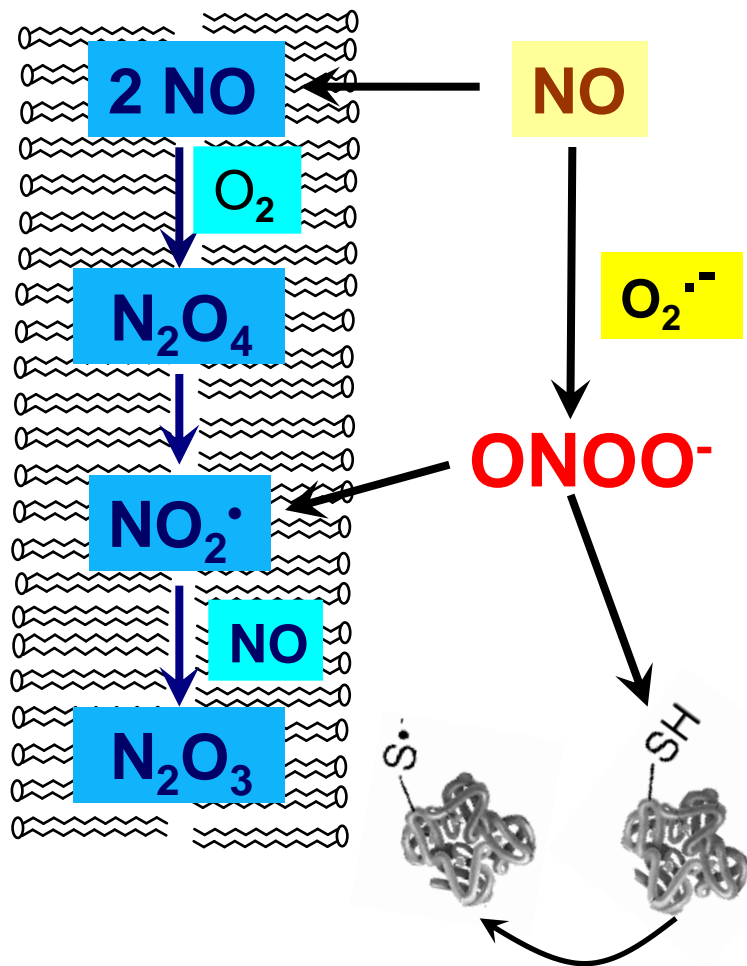


Optical absorption spectra of nitriHb (1) and Hb (2, 3) pyridine hemochromogens. (1) metHb incubated in system contained MG and GSNO. Aerobic conditions; (2) The same as (1) + 1200 SOD; (3) Native metHb without MG and GSNO.



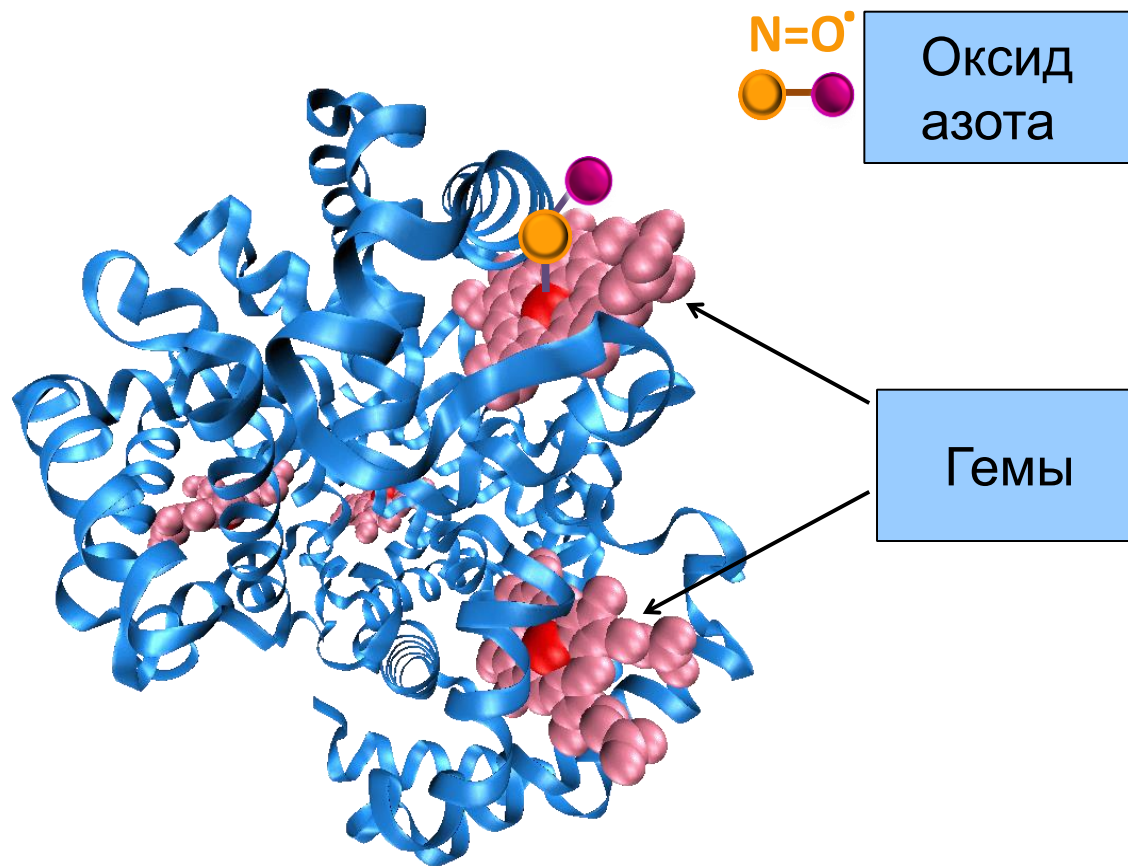
Kinetics of nitriHb formation (582 nm absorbance band of hemochromogen). (1) System with MG and GSNO. Aerobic conditions; (2) The same as (1) - anaerobic conditions; (3) System with MG and  $\text{NaNO}_2$ . Aerobic conditions; (4) The same as (3) - anaerobic conditions.

# Переход Hb в мембраносвязанное состояние при действии MG, NO<sub>2</sub><sup>-</sup> и GSNO

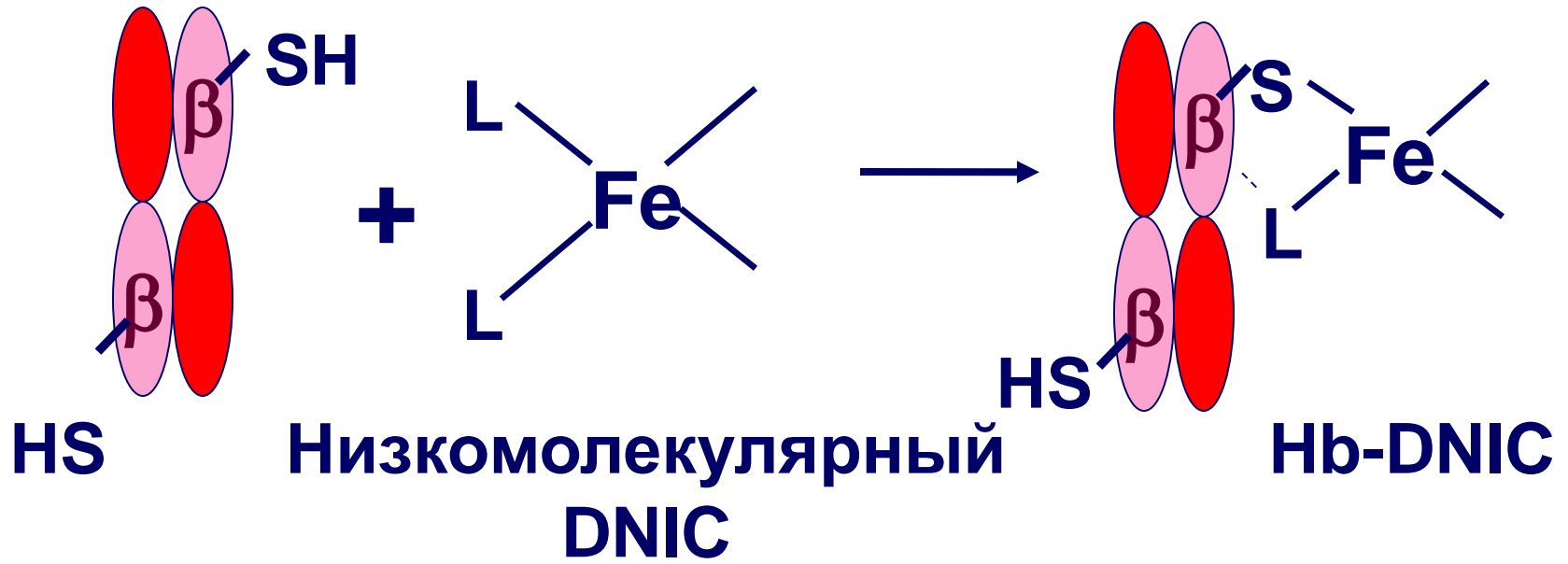


Erythrocytes suspension (47 mg Hb/ml).  
 MG=3 mM; NO<sub>2</sub><sup>-</sup>= 0.75 mM; GSNO=7.5 mM.  
 180 min incubation at 37 C.

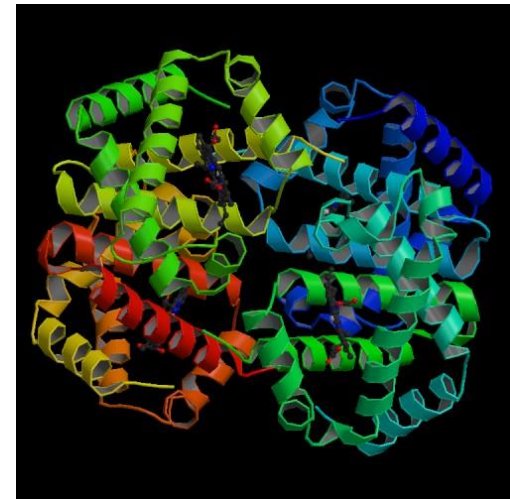
# ГЕМОГЛОБИН, НИТРОЗИЛИРОВАННЫЙ ПО ЖЕЛЕЗУ ГЕМА



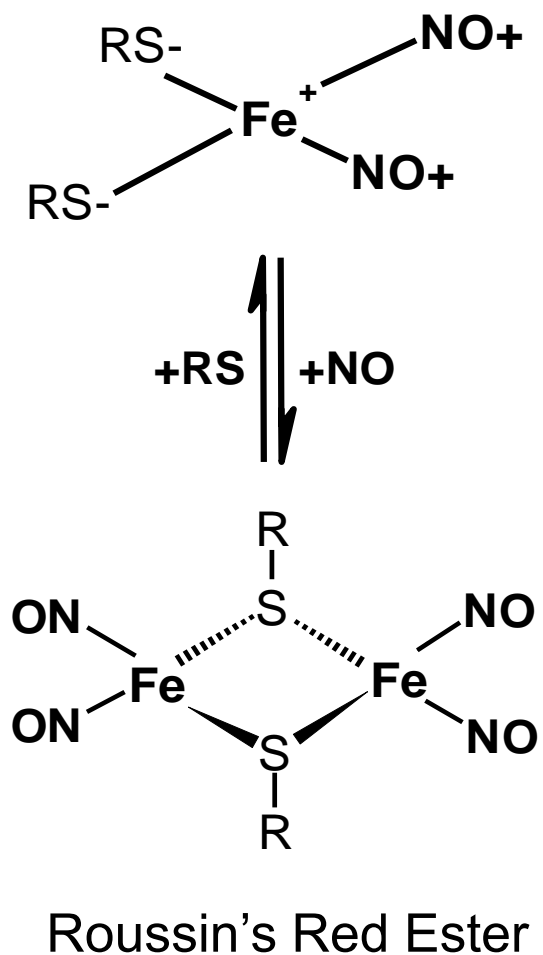
# Физиологическая форма NO - динитрозильные комплексы железа (DNICs)



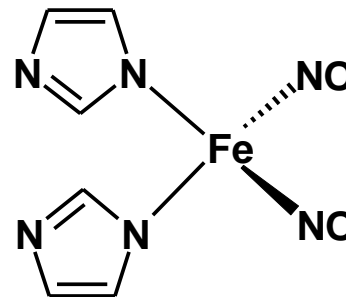
Гемоглобин



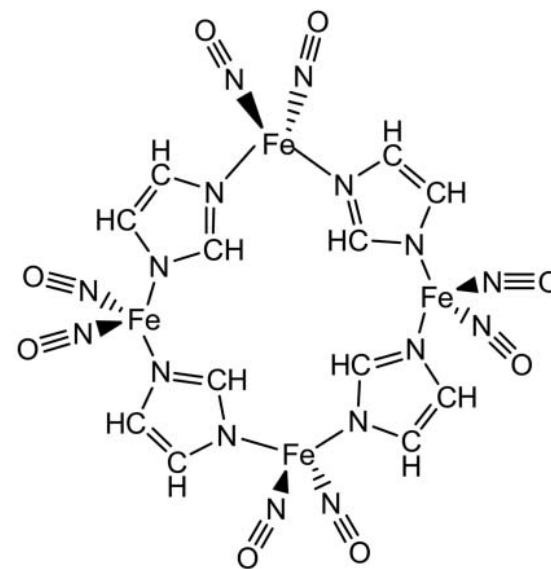
## Dinitrosyl iron complexes bound with thiolate ligands



## Dinitrosyl iron complexes bound with imidazolate ligands



DNICs containing deprotonated imidazole (*Tsai et.al., 2009*)



Cyclic tetra-nuclear DNICs  
[Fe(NO)<sub>2</sub>(imidazolate)]<sub>4</sub> (*Wang et al., 2004*)

## Formation of Glycated Recombinant Leghemoglobin in *Escherichia coli* Cells

O. V. Kosmachevskaya and A. F. Topunov

Bach Institute of Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia

e-mail: topunov@inbi.ras.ru

Received September 15, 2009

**Abstract**—A nonenzymatic glycation of the recombinant leghemoglobin expressed in *Escherichia coli* cells was demonstrated for the first time. This process involved the heme pocket and gave low-spin leghemoglobin species. A correlation between the degree of *E. coli* protein glycation and synthesis of poly- $\beta$ -hydroxybutyric acid was found, suggesting that the accumulation of reserve carbon sources and nonenzymatic glycation could be alternative processes.

DOI: 10.1134/S0003683810030087

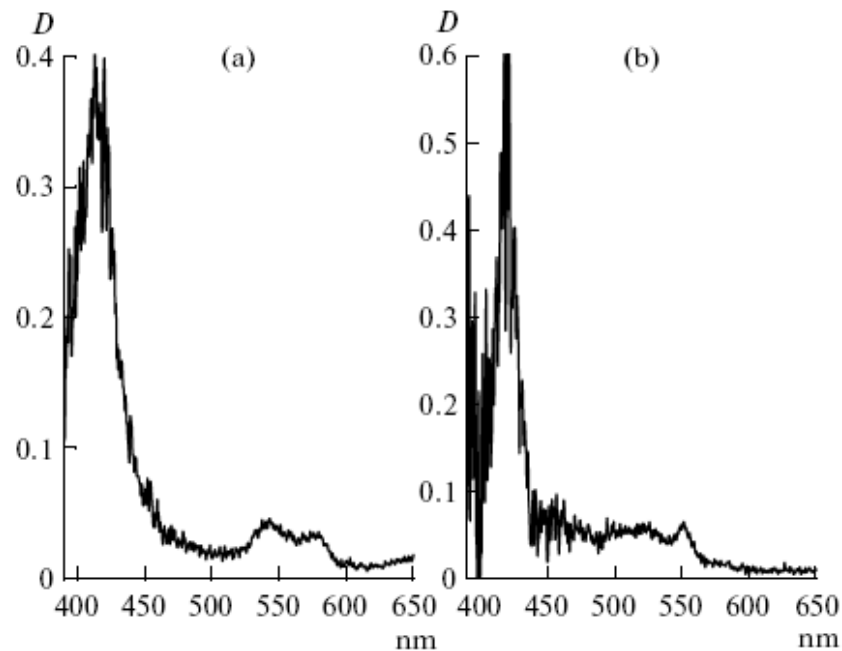
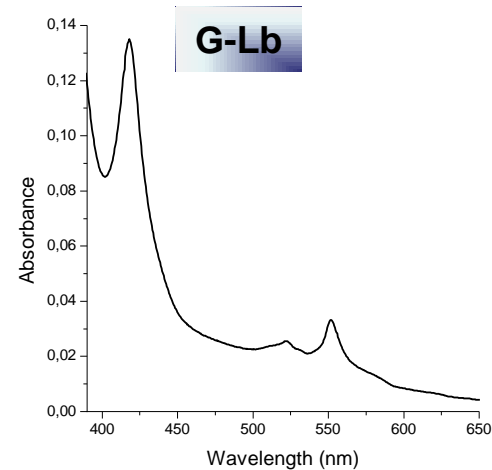
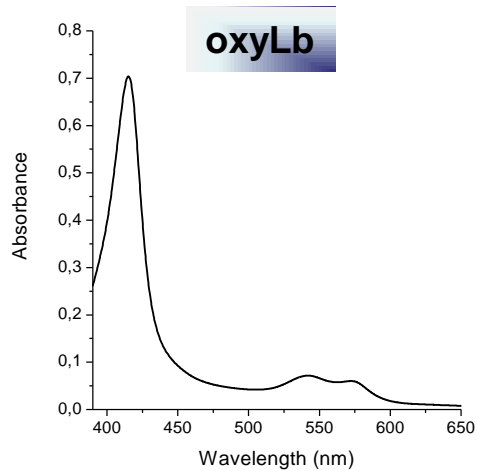
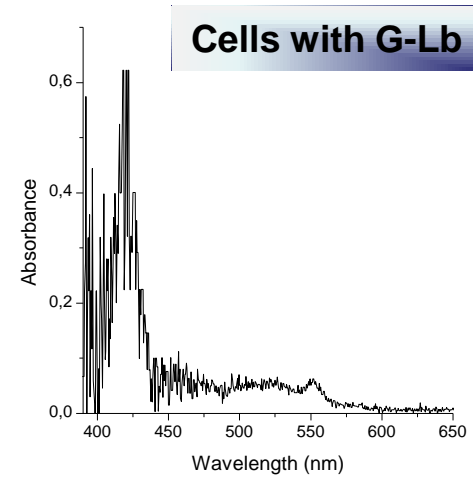
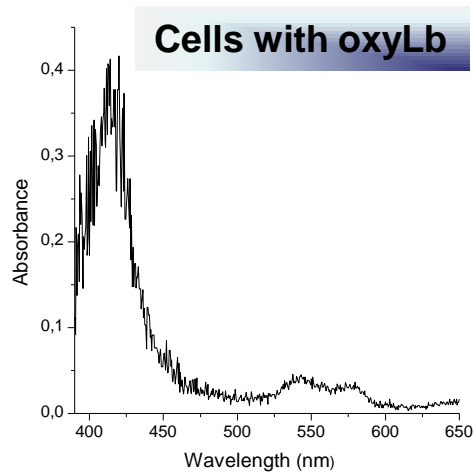


Fig. 1. Absorption spectra of the Lb-expressing *E. coli* cells relative to the controls cells: the cells containing (a) LbO<sub>2</sub> and (b) GLb.

# Leghemoglobin spectra in *E. coli* cells and in solution



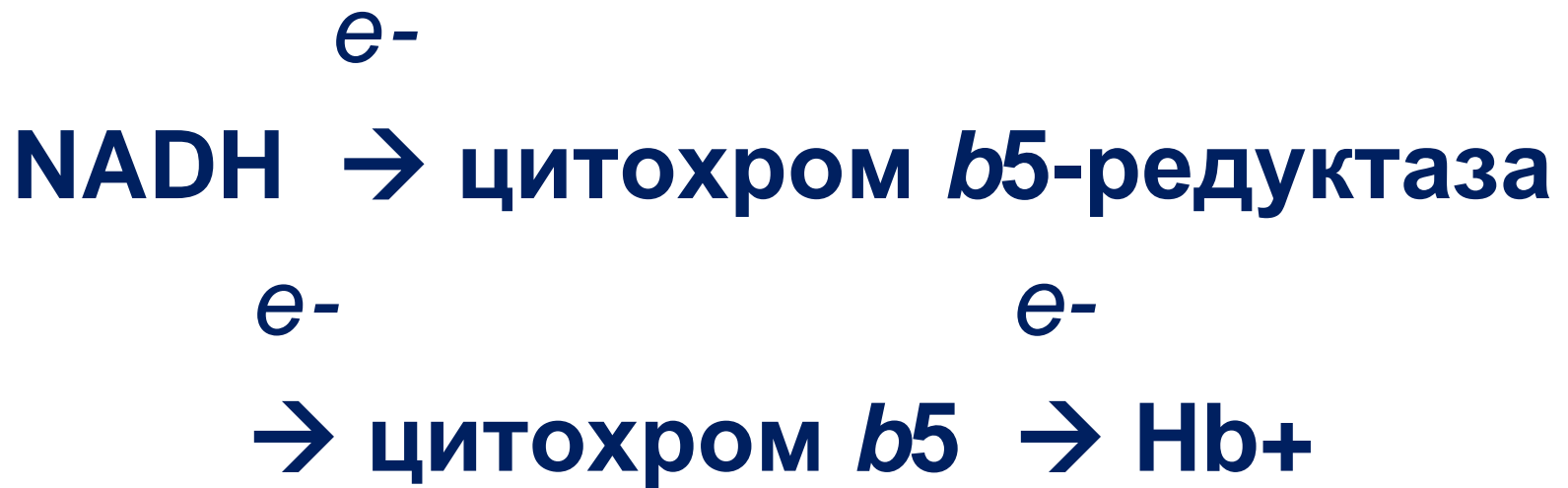
**ГЕНЕТИКА И  
МЕДИЦИНА  
(наследственные  
болезни)**



Hereditary and drug  
methemoglobinemia

Наследственная и  
«лекарственная»  
метгемоглобинемия

# ***Ферментативное восстановление Hb<sup>+</sup>:***



# **Типы наследственной метгемоглобинемии:**

***Эритроцитарный,***

***Общий (в т.ч. сопряженный с  
умственнойсталостью),***

***Дефицит цитохрома b5,***

***Сопряженный с фавизмом  
(дефицит глюкозо-6-  
фосфатдегидрогеназы)***







Paul Karason and his girlfriend, Jackie Northrup.

# Голубые Фугаты (The Blue Fugates)

Фугаты, семья, жившая на холмах штата Кентукки (США) – наиболее известный пример наследственной метгемоглобинемии. Мартин Фугат поселился там в 1800 г., а его жена была носителем гена рецессивной метгемоглобинемии (met-H), как и жившая рядом семья, с которыми Фугаты переженились. Как результат, многие Фугаты родились с met-H.



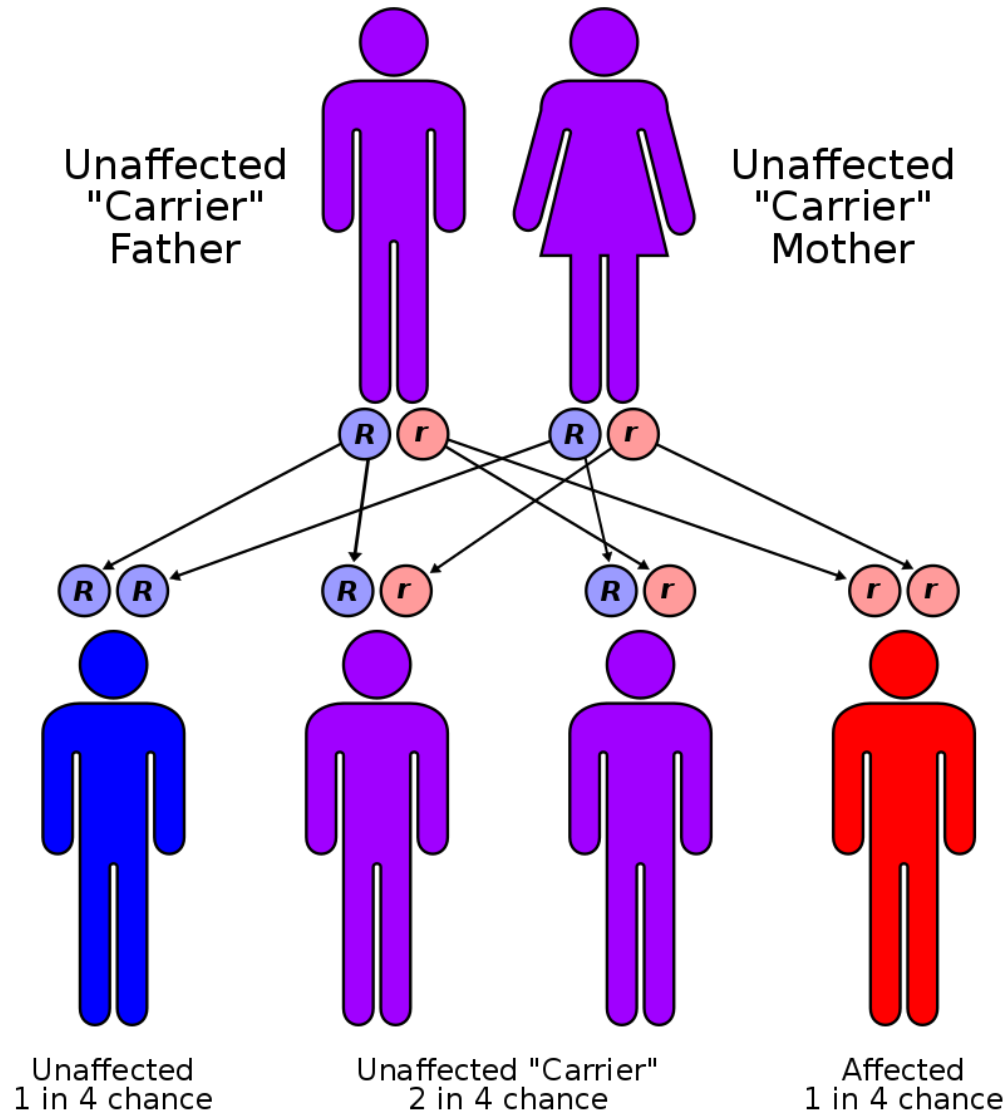


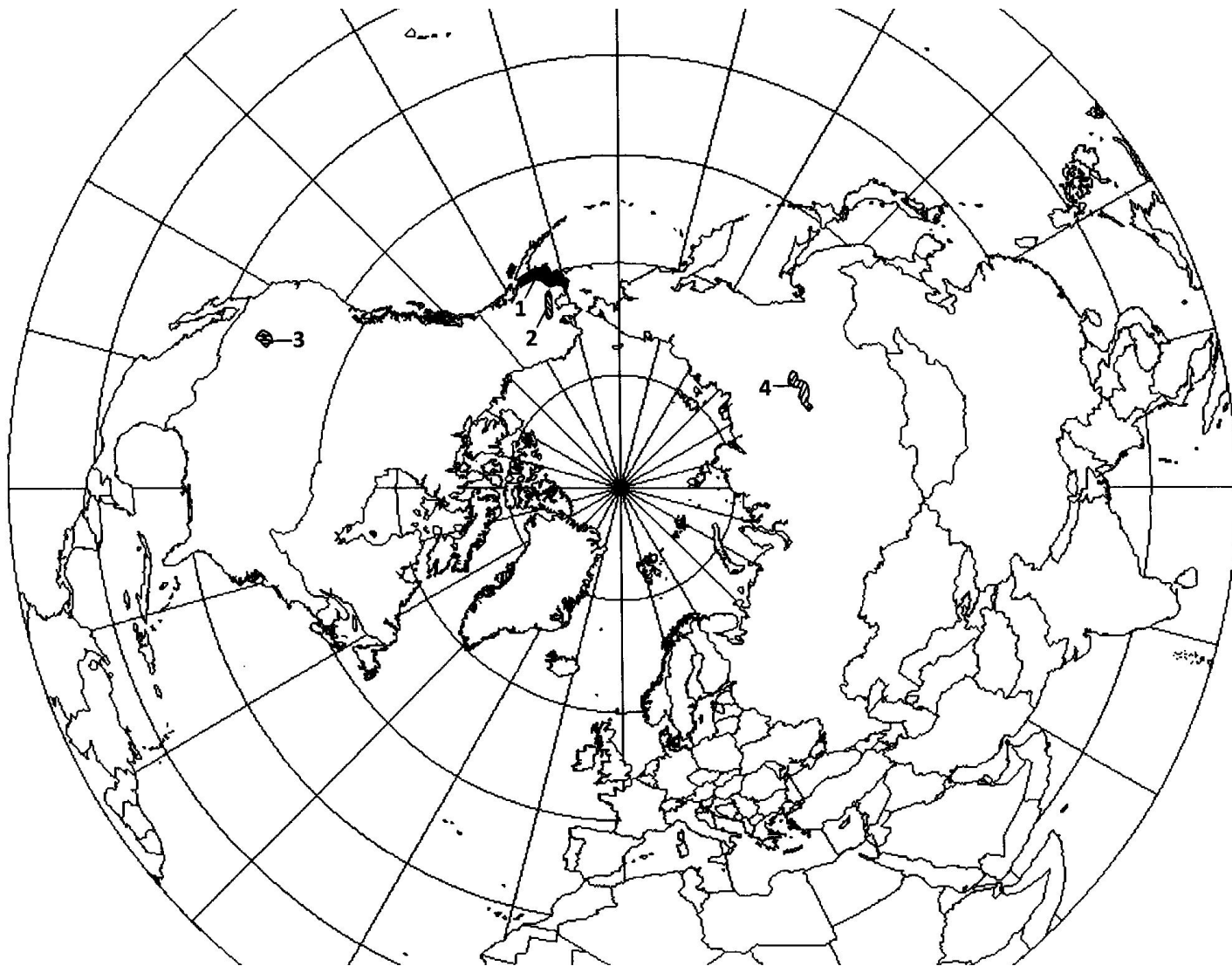
## **Голубые люди из Лургана (The Blue Men of Lurgan)**

2 человека из Северной Ирландии – были описаны как носители «семейной идиопатической метгемоглобинемии». Описаны и лечились у Др. James Deeny в 1942 г. Подверглись лечению аскорбиновой кислотой и бикарбонатом натрия. У 1-го симптомы пропали на 12-й день, у 2-го – через месяц.

# Наследственная метгемоглобинемия. Наследование по аутосомальному рецессивному

типу

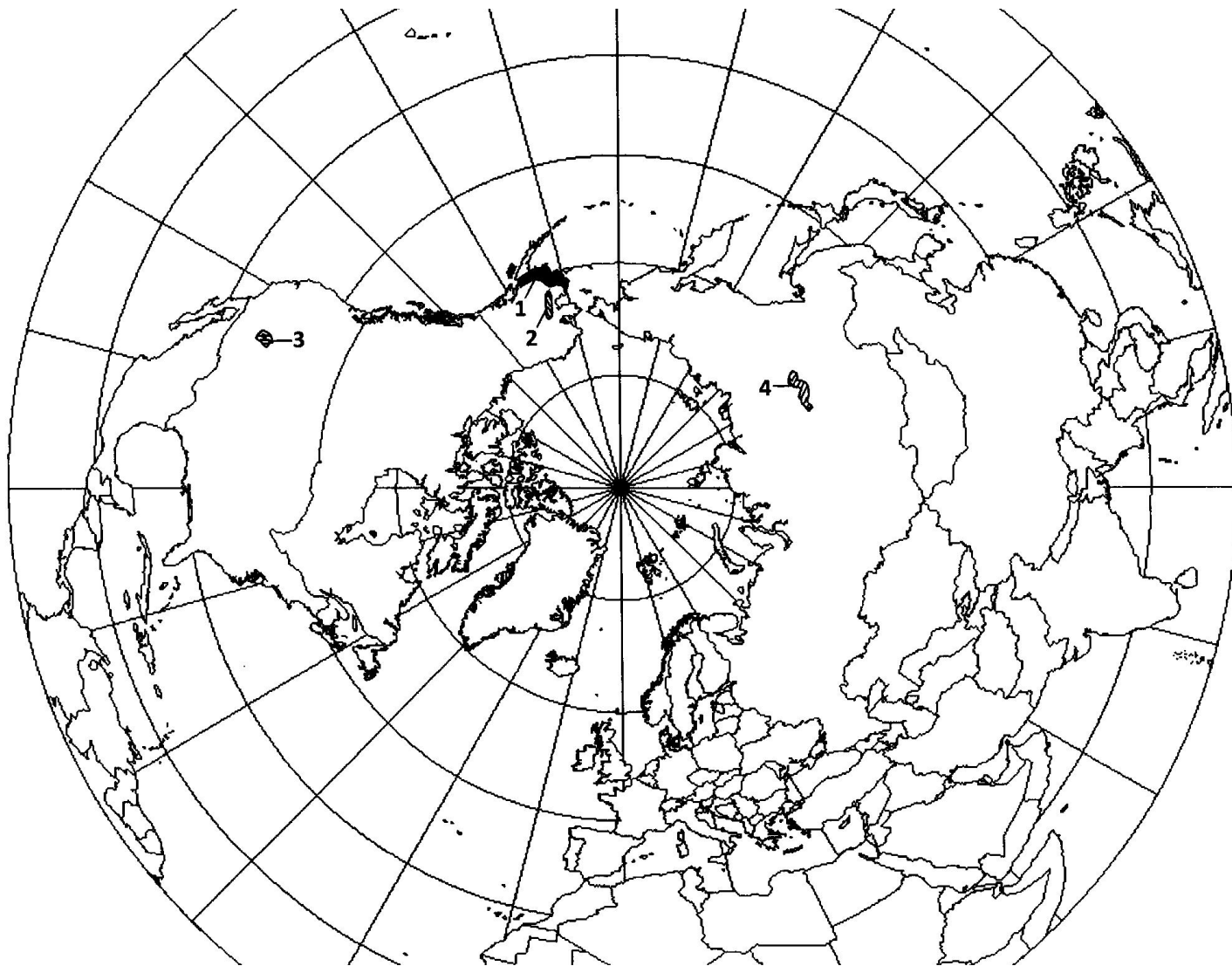




**Группы населения с повышенным распространением метгемоглобинемии: 1 – эскимосы Аляски; 2 – индейцы-алгонкины Аляски; 3 – индейцы навахо; 4 – якуты бассейна реки Вилюй.**

# Эскимосы (США, Аляска)





**Группы населения с повышенным распространением метгемоглобинемии: 1 – эскимосы Аляски; 2 – индейцы-алгонкины Аляски; 3 – индейцы навахо; 4 – якуты бассейна реки Вилюй.**

# Индейцы алгонкины (США, Аляска)



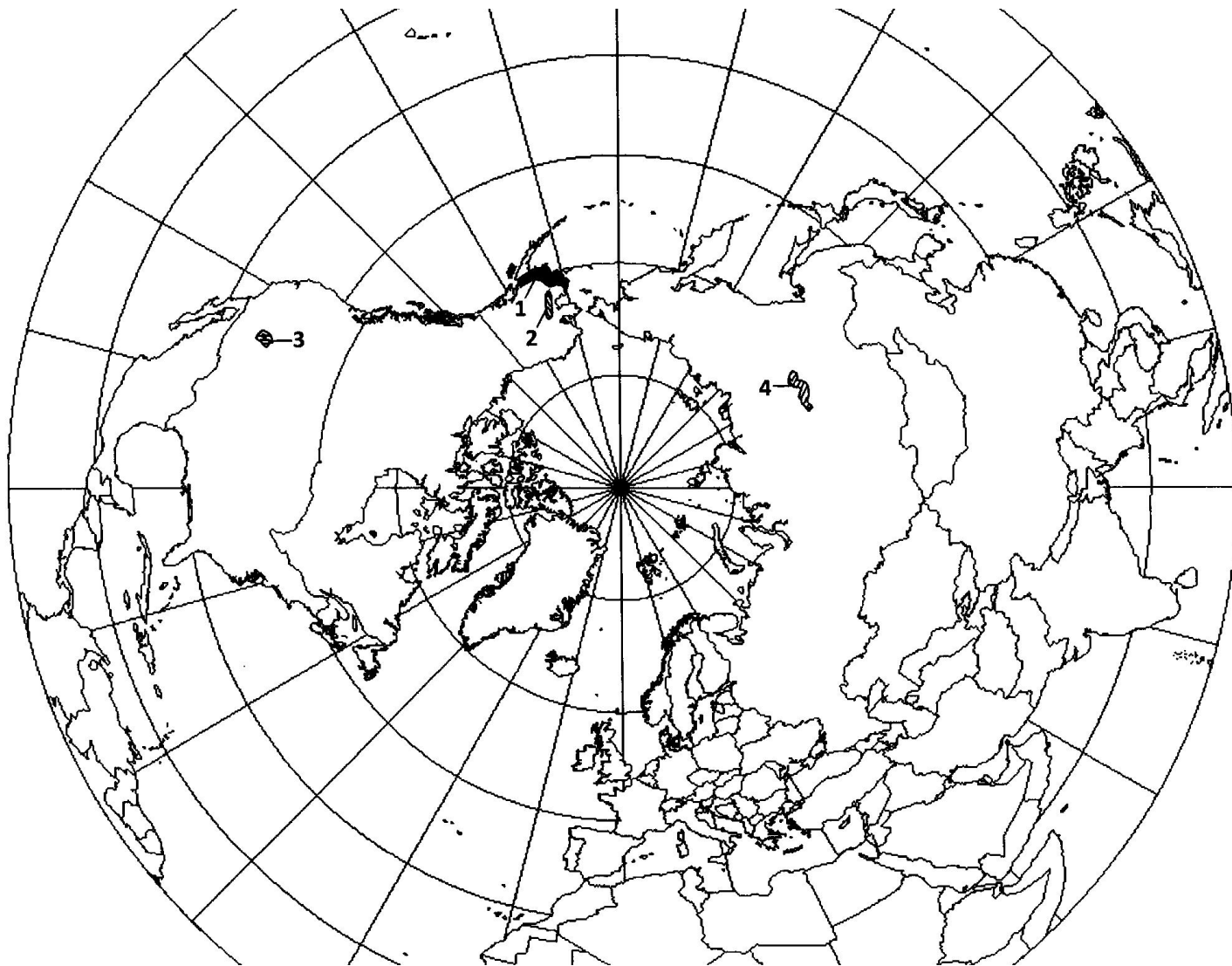


**Группы населения с повышенным распространением метгемоглобинемии: 1 – эскимосы Аляски; 2 – индейцы-алгонкины Аляски; 3 – индейцы навахо; 4 – якуты бассейна реки Вилюй.**

# Индейцы навахо (США, Аризона)







**Группы населения с повышенным распространением метгемоглобинемии: 1 – эскимосы Аляски; 2 – индейцы-алгонкины Аляски; 3 – индейцы навахо; 4 – якуты бассейна реки Вилюй.**

# Якуты (Россия, Саха-Якутия)



Каждый 37-й якут является  
гетерозиготным носителем  
наследственной  
метгемоглобинемии.

Самая высокая частота в  
мире!

Эффект основателя ?!

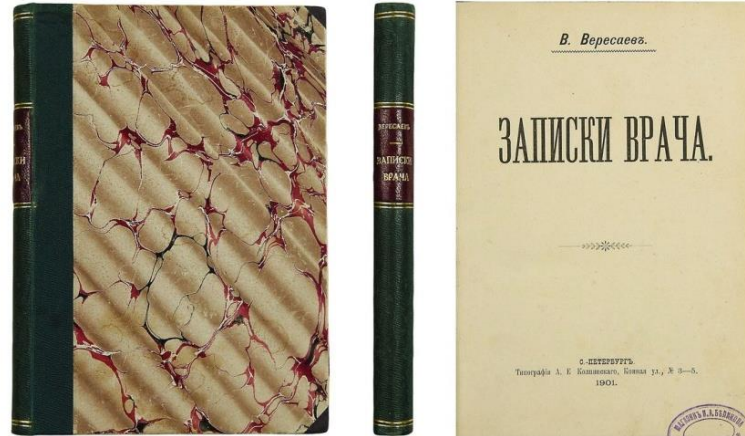
# Вещества, вызывающие метгемоглобинемию

- Классические лекарства, включая антибиотики (триметоприм, сульфонамиды);
- Местные анестетики (особенно артикаин, бензокаин, и прилокаин);
- Расбуриказа (удаляет мочевую кислоту из крови),
- Метоклопрамид (противорвотный эффект) ;
- Диапсон (дапсон, противолепрозное средство);
- Производные анилина, хлораты и броматы;
- Нитраты, включая промышленный нитрат висмута.

**КОМПЬЮТЕРНЫЕ  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
СИСТЕМЫ  
(искусственный  
интеллект?)**



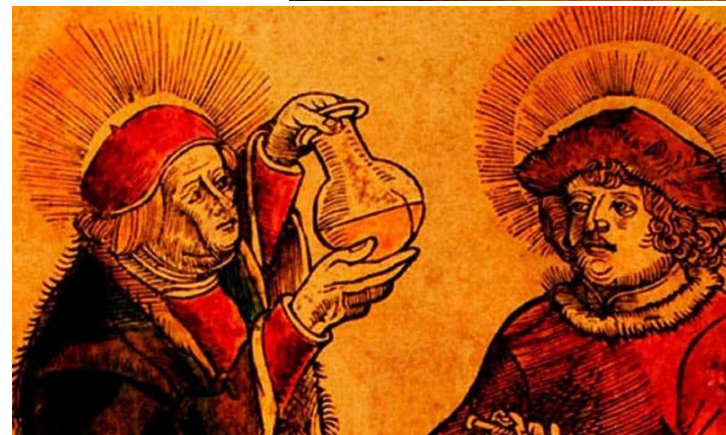
# Викентий Викентьевич ВЕРЕСАЕВ (1867-1945) врач и писатель



*«Нормальный человек – это человек больной;  
здоровый представляет собою лишь счастливое  
уродство, резкое уклонение от нормы».*

**Норма** - верхний и нижний интервал, в рамках которого морфологические и функциональные изменения (увеличение или уменьшение) не выводят тот или иной биологический компонент (клетка, орган, организм) за пределы оптимального функционирования в данных конкретных условиях (Ю.М. Хрусталеv «Философия науки и медицины»).

# Древняя диагностика

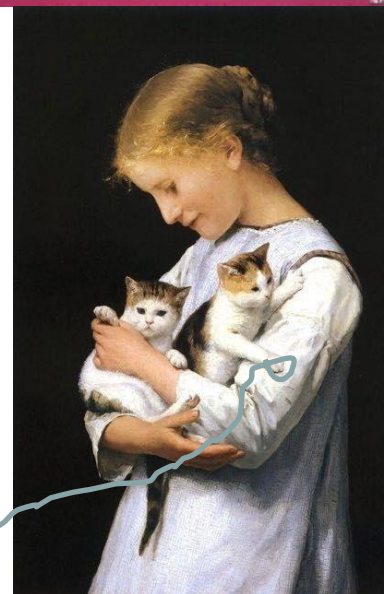




# Пример дистанционной диагностики



Авиценна  
(980 - 1037)





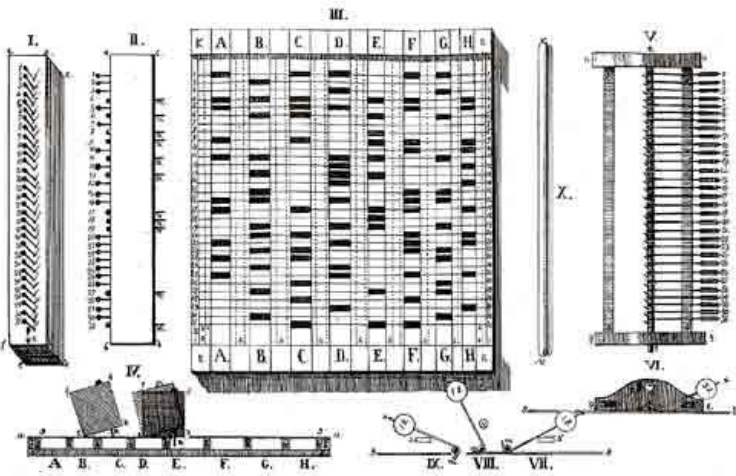
## Семён Николаевич КОРСАКОВ

(1787-1853)

Русский государственный  
деятель и изобретатель

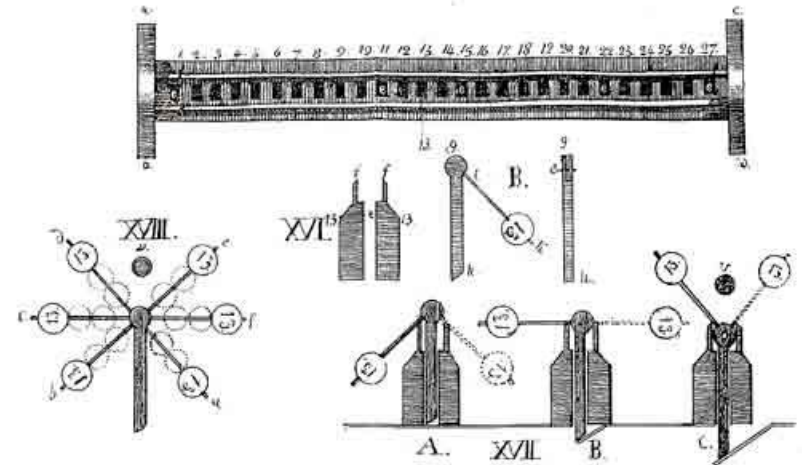
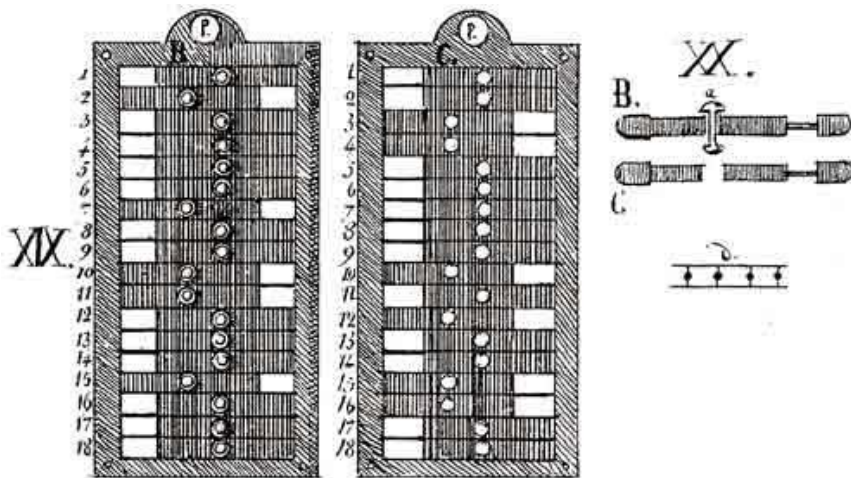
*“Apercu d`un procede nouveau d`investigation au  
moyen de machines a comparer les idees. — St.  
Petersbourg, 1832. 22 p.”*

*“Начертание нового способа исследования при  
помощи машин, сравнивающих идеи / Пер. с франц.  
под ред. А. С. Михайлова. — М.: МИФИ, 2009.”*



**Линейный гомеоскоп без движущихся частей**  
(с рисунка Корсакова)

**Идеоскоп**  
(с рисунка Корсакова)



**Простой компаратор**  
(с рисунка Корсакова)

# Иллюстрация действия линейного гомеоскопа без движущихся частей

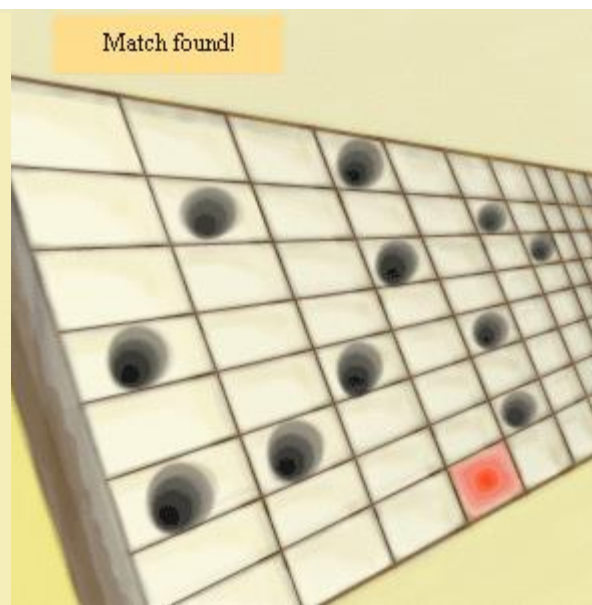
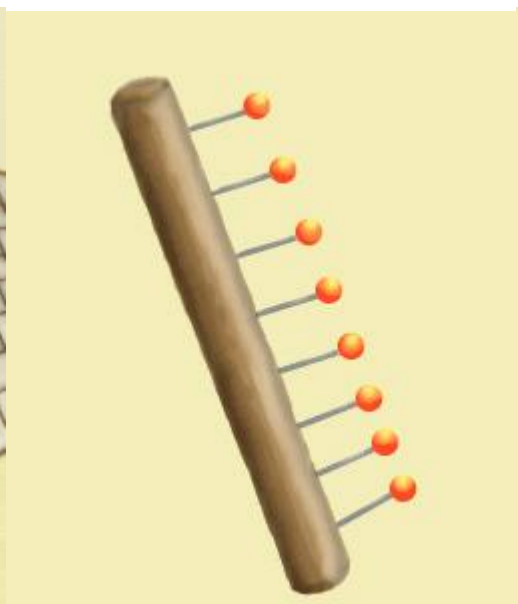
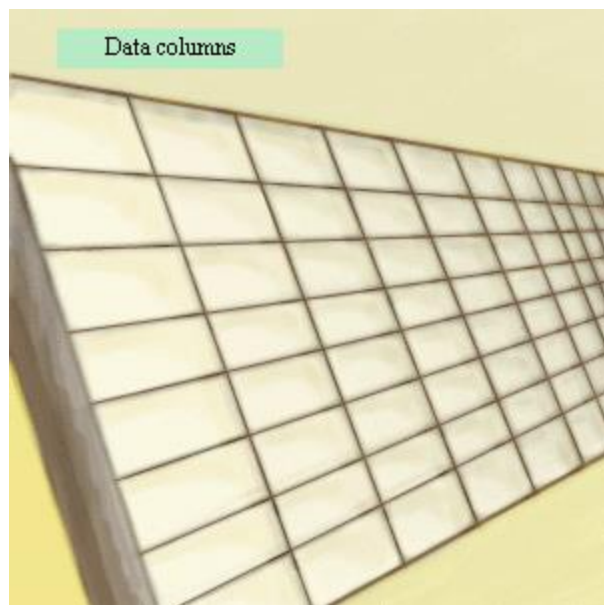


Таблица данных

Поиск критериев

Сопоставление  
данных



**Михаил Васильевич  
ОСТРОГРАДСКИЙ  
(1801-1861)**

Русский математик, академик  
Санкт-Петербургской  
академии наук

*“Г-н Корсаков потратил слишком много  
разума на то, чтобы научить других  
обходиться без разума.”*



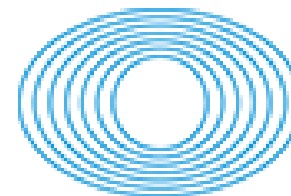
## Разработка компьютерной экспертной системы для диагностики анемий



INBI RAS



NRNU MEPhI



N.N. Blokhin Russian  
Cancer Research Center

**БЛИНДАРЬ<sup>1</sup> Валентина Николаевна, д.б.н., проф.;**  
**НИКИТАЕВ<sup>2</sup> Валентин Григорьевич, д.т.н., проф.;**  
**НАГУМАНОВА<sup>3</sup> Юлия Рафаиловна; ПРЕНИЧЕВ<sup>4</sup> Александр Николаевич, к.т.н.;**  
**ЧИСТОВ<sup>5</sup> Кирилл Сергеевич, к.т.н.**

## ЭКСПЕРТНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

В статье представлена концептуальная модель экспертной системы для диагностики острых лейкозов с применением методов компьютерной микроскопии. Рассмотрены факторы, оказывающие воздействие на результат распознавания изображений бластных и небластных клеток.

Ключевые слова: экспертная система, влияющие факторы, распознавание изображений, база знаний, текстурный анализ.

The article presents a conceptual model of the expert system for diagnosis of acute leukemia, using methods of computer microscopy. Are considered the factors affecting the results of image recognition of blast and not blast blood cells.

Keywords: expert system, influence factors, image recognition, knowledge base, texture analysis.

Актуальность проблемы диагностики острых лейкозов обусловлена ростом заболеваемости у населения. Среди пациентов с гемобластозами острый лейкоз занимает лидирующую позицию, составляя около 1/3 от их общего числа [1]. 75% случаев болезни диагностируется у взрослых и 25% у детей. Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) составляют около 80% у взрослых пациентов в возрасте старше 40 лет. У детей наиболее часто диагностируются лимфоидные формы острого лейкоза – до 90% [2].

Одним из первых этапов диагностики острых лейкозов является исследование периферической крови на наличие бластных клеток. Данная процедура сопряжена с рядом трудностей, главная из которых – высокая вариабельность бластных клеток и схожесть изображений некоторых из них с небластными клетками, что вызывает ошибки в их классификации (рис. 1). Ситуация усугубляется дефицитом высококвалифицированных специалистов – врачей гематологов. В поликлиниках врачи в большинстве случаев исследуют нормальные мазки крови, отсюда – отсутствие необходимого опыта анализа патологической крови, и, как следствие, риск пропустить пациента с острым лейкозом. В этой связи актуальна разработка экспертной системы для диагностики острых лейкозов с применением методов компьютерной микроскопии. Отметим, что в данном случае экспертная система служит инструментом врача-гематолога при диагностике острых лейкозов.

Целью настоящей работы является разработка концептуальной модели экспертной системы для диагностики острых лейкозов с применением методов компьютерной микроскопии, а также анализ влияния факторов, оказывающих воздействие на результат распознавания слабоформализованных объектов (изображений бластных и небластных клеток).

### Концептуальная модель экспертной системы для диагностики острых лейкозов с применением методов компьютерной микроскопии

В ходе анализа морфологических характеристик клеток периферической крови нередко возникают спорные случаи, когда процесс интерпретации исследуемых объектов приобретает характер неоднозначности. Повысить достоверность итоговой оценки изображений клеток крови можно путем использования экспертных методов. Предлагаемый подход к распознаванию изображений клеток крови базируется на использовании знаний специалистов в области гематологии и заключается в создании экспертной системы для диагностики острых лейкозов. В основе системы – эталонная выборка цифровых изображений, описания которых хранятся в базе знаний, важным компонентом системы является аналитическая подсистема, включающая множество правил, по которым осуществляется принятие решения (рис. 2).

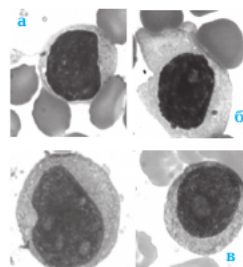


Рис. 1. Примеры изображений бластных и небластных клеток: а) – лимфоцит; б) – атипичный мононуклеар; в) – бластные клетки

При формировании экспертами эталонной выборки изображений клеток крови, могут возникать спорные моменты ввиду неоднозначности изображений бластных клеток. Практика показала, что даже один эксперт в разное время (через неделю, месяц) может по-разному оценивать принадлежность одного и того же изображения к категории бластных или небластных клеток. Естественно, что и у разных экспертов зачастую возникают разные мнения по поводу отнесения рассматриваемой клетки к бластным или небластным. Поэтому при формировании базы знаний экспертной системы необходимо предусмотреть процедуры оценки сходности и воспроизводимости результатов создания эталонной выборки.

УДК 616.16-07

## ЭКСПЕРТНАЯ СИСТЕМА ДИАГНОСТИКИ ГЕМОГЛОБИНОПАТИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАННЫХ О СОСТОЯНИИ КРОВИ, ЭРИТРОЦИТОВ И ГЕМОГЛОБИНА

Э. И. Насыбуллина<sup>1,2</sup>, В. Г. Никитин<sup>1</sup>, А. Н. Прохичев<sup>1</sup>, В. Н. Блиндарь<sup>2</sup>,  
О. В. Космичевская<sup>2</sup>, А. Ф. Топунов<sup>2</sup>

В статье рассмотрена концептуальная модель экспертной системы (ЭС) диагностики гемоглобинопатий. Ядро ЭС составляет база знаний (БЗ), включающая сгруппированные данные по качественным и количественным показателям крови, среди которых особый для гематологической практики показатель – количество мембрано-связанного гемоглобина. Количественные признаки заменяют качественными, отражающими морфологические изменения патологических эритроцитов. Представленная ЭС выступает в качестве инструмента поддержки принятия решений врачом при диагностике гемоглобинопатий.

**Ключевые слова:** гемоглобин, гемоглобинопатии, эритроциты, компьютерная система диагностики

**Введение.** Среди гематологических заболеваний выделяет гемоглобинопатии (гемоглобины), к которым относят патологические состояния, обусловленные нарушением нормальной структуры гемоглобина (Hb) [1]. Гемоглобин – гемипротид, состоящий из протемической группы гема и белковой части (определенным образом упакованных аминокислотных последовательностей) [2]. В зависимости от природы факторов, вызы-



Рис. 2. Модель базы знаний.

вающих: Различные посттрансляционные модификации Hb связываются с белком патологического типа мембраны эритроцита. В научной литературе содержится достаточно много информации о причинах образования мембрано-связанной формы Hb как в норме, так и при патологии [6]. Самыми простыми способами определения МВHb являются гематокритный показатель и спектрофотометрическая оценка ассоциированного с тессами эритроцитов Hb. Нами в ИНИИ РАН была разработана спектрофотометрическая методика количественной оценки МВHb, основанная на обработке тессей эритроцитов целым раствором пиридина [7]. Эта методика позволяет перевести Hb из связанного в растворимое состояние с одновременным образованием гемохрома. Мы полагаем, что количественная оценка МВHb может быть важна при выявлении различных патологий, связанных с нарушением структуры или модификацией гемоглобина.

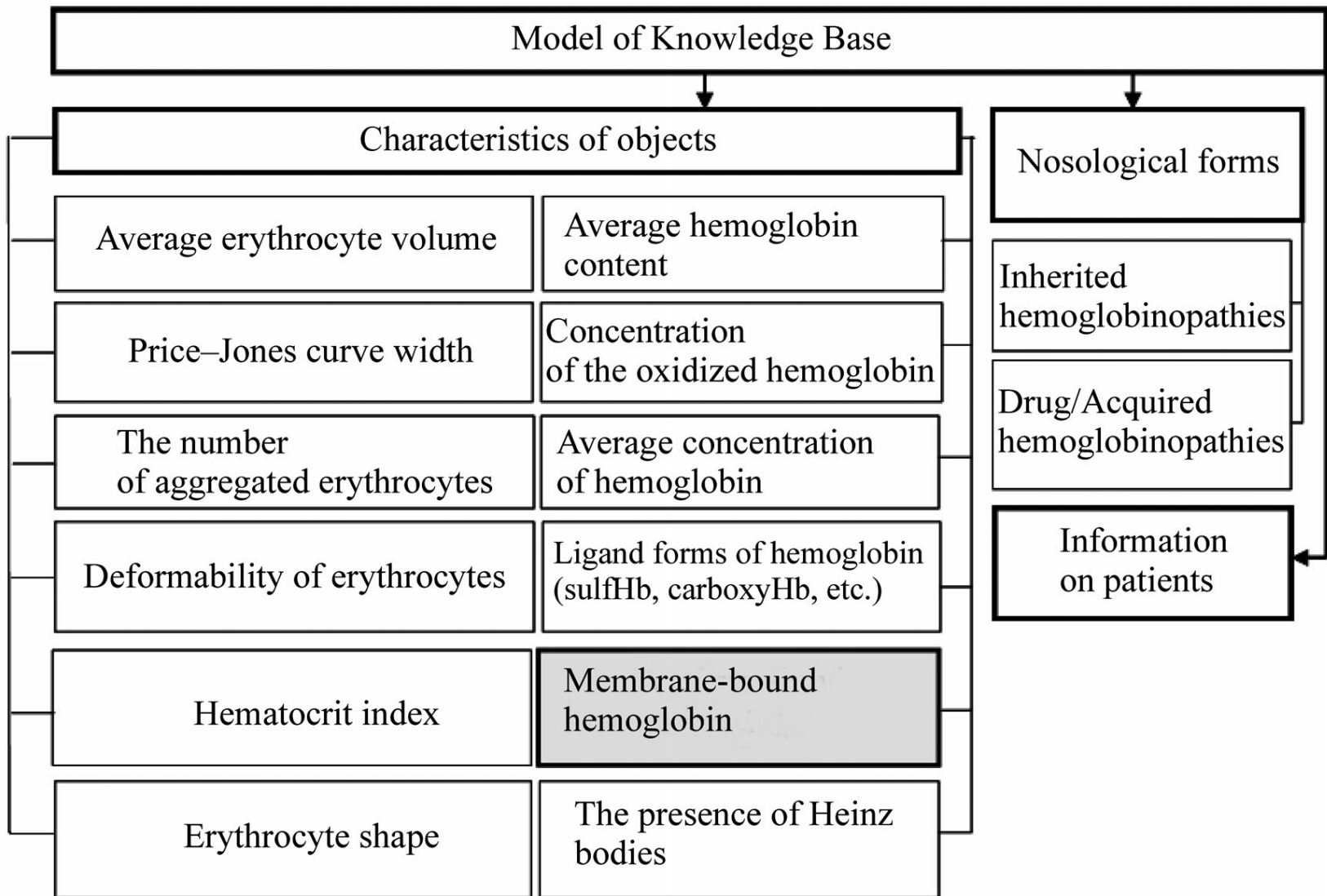
Для различения ряда заболеваний будут также учитываться концентрации ферритина и железа в сыворотке крови, свободного гемоглобина в плазме крови и числа ретикулированных. Мы также подчеркнем важность использования таких показателей, как доля окисленного (окHb) и лигандированного Hb.

<sup>1</sup> Научно-исследовательский ядерный университет «МИФИ», 115409 Россия, Москва, Каширское шоссе, 81

<sup>2</sup> Институт биохимии им. А. Н. Баха Российской академии наук (ИНИИ РАН), 119071 Россия, Москва, Лавинский пр-д, 81

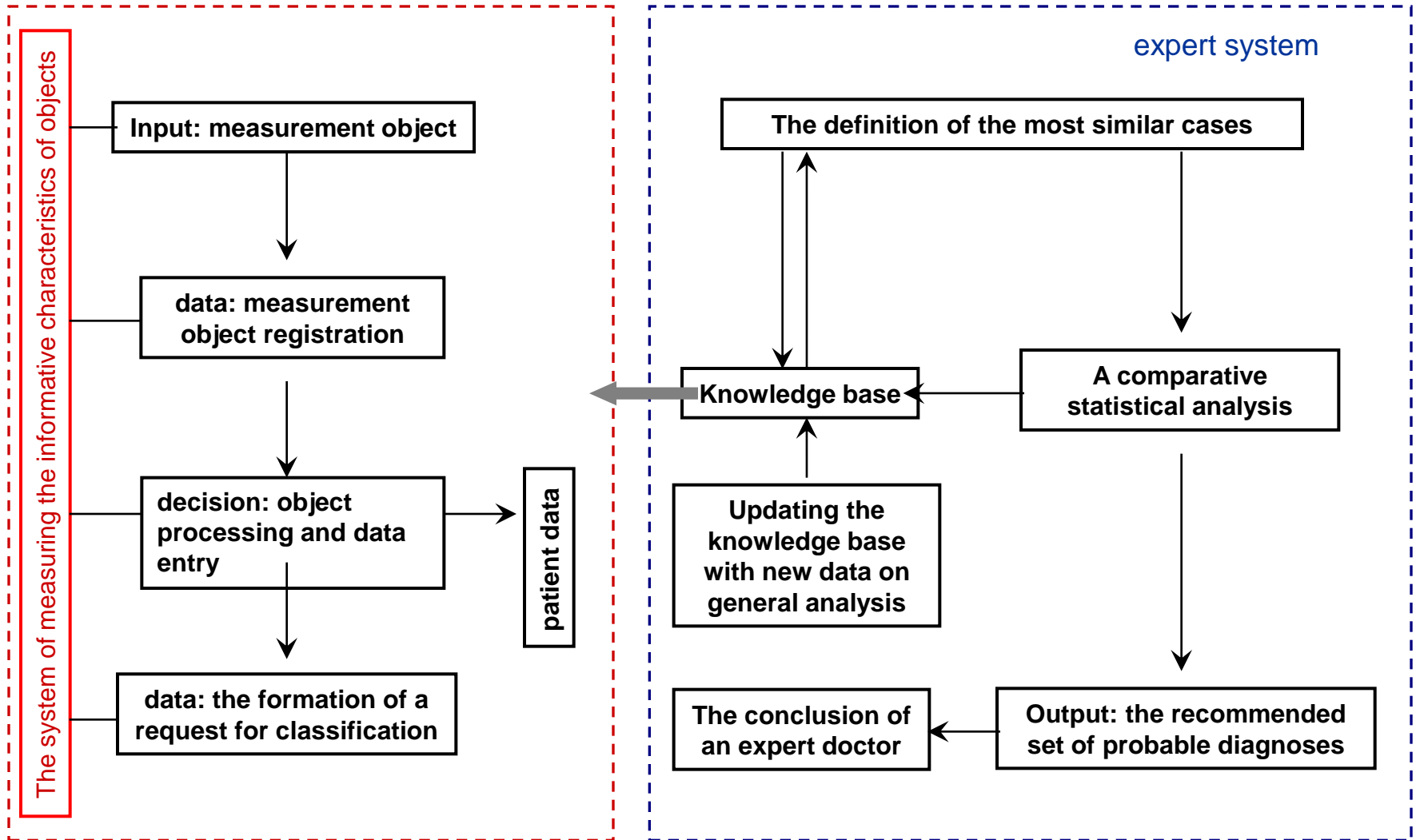
<sup>3</sup> Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Петрова (РОИЦ), 115478 Россия, Москва, Каширское шоссе, 28; e-mail: lilya@54709@rambler.ru





**Модель базы знаний**

# Концептуальная модель диагностической экспертной системы "BLOOD"



# Форма «Энциклопедия»

Энциклопедия

## АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБРАЗОВАНИЯ ГЕМОГЛОБИНА

Для нормального биосинтеза гемоглобина необходимы железо, протопорфирин и глобин. Поэтому анемии, характеризующиеся нарушением синтеза гемоглобина, могут быть разделены на три группы:

1. Анемии, возникающие вследствие нарушения метаболизма железа:
  - Железодефицитные анемии (ЖДА)
  - Анемии при хронических заболеваниях
  - Атрансферринемия
  - Синдром Шахиди-Натан-Даймонда
  - Анемия вследствие воздействия антител к рецепторам трансферина.
2. Анемии, возникающие вследствие нарушения синтеза глобина:
  - Талассемии
  - Гемоглобинопатии E и C

### Навигация

- АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБРАЗОВАНИЯ ГЕМОГЛОБИНА
- ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ
- АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
- СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

Добавить   Редактировать

Удалить

# Глоссарий

## Гемодиализ

ультрафильтрации (единица измерения – мл/мин.рт.ст./мин); меняя тип мембраны, а также гидростатическое давление, регулируют удаление воды.

Диализирующий раствор подается в диализатор из резервуара или дозаторов, в которых раствор готовится *externo*. В большинстве аппаратов диализирующий раствор проходит мимо мембраны один раз со скоростью 500 мл/мин в направлении, обратном току крови. Диализирующий раствор по составу, как правило, сходен с жидкой частью плазмы, но при необходимости состав меняют в зависимости от уровней электролитов у больного. Чаще всего меняют концентрацию калия; концентрации кальция, хлора и бикарбоната, как правило, постоянны. Регулируя в ходе диализа концентрацию натрия в диализирующем растворе (профилирование натрия), увеличивают или уменьшают удаление воды.

В США в основном используют капиллярный диализатор, в котором имеются тонкие капилляры из полупроницаемой мембраны, собранные тысячами в пучки. Кровь течет в просвете капилляров, диализирующий раствор омывает их снаружи. Тип и площадь поверхности (размер) мембраны определяют не только скорость ультрафильтрации и клиренс креатинина или мочевины, но и ее биосовместимость. Мембраны из купрофана (целлофана, содержащего медь и ионы аммония) и ацетата целлюлозы менее проницаемы и менее биосовместимы. Мембраны из полиакрилонитрила, полиметилметакрилата, полисульфона и некоторых новых производных целлюлозы высокопроницаемы (имеют поры большего размера), и их биосовместимость выше, но стоят они дороже.

При современных методах гемодиализа большинство больных нуждаются в 9-12 ч диализа в неделю, поровну распределенных на несколько сеансов. Длительность диализа зависит от веса, функции почек, питания, сопутствующих заболеваний и интенсивности анаболизма или катаболизма. Продолжительность и частоту сеансов, тип и размер мембран, скорость тока крови и диализирующего раствора, а также состав последнего подбирают индивидуально (рис. 272.2).

Об адекватности диализа судят по кинетике выведения мочевины. Для этого используют так называемый коэффициент выведения мочевины (КВМ) :

$$КВМ = ((1-АМК \text{ после диализа}) : (АМК \text{ до диализа})) \times 100\%$$

а также безразмерную величину  $Kt/V$ , где

- К - клиренс мочевины,
- t - длительность диализа и
- V - объем распределения мочевины.

Коэффициент выведения мочевины должен быть не менее 65%, что эквивалентно  $Kt/V = 1 - 1,2$ .

Появление бикарбонатного диализа, профилирования натрия и сверхпроницаемых и сверхэффективных мембран позволило сократить длительность диализа. Тем не менее при снижении длительности гемодиализа нужно проверять кинетику выведения мочевины, так как неадекватный диализ увеличивает летальность и риск осложнений.

## Навигация

Гемин  
Гематический  
Гематогенный  
Гемодез  
Гемодиализ  
Гемолиз  
Гемопоз  
Гемопозитические стволовые клетки  
Гемотоксины  
Гемопротейины, гемопротейиды  
Ген  
Генетические аномалии  
Маркерный ген, генетический маркер  
Генная иммунизация  
Генетическая (генная) инженерия  
Генная мутация

Добавить

Редактировать

Удалить

# Форма «Параметры»

Нормы параметров

Код	Название	Границы нормы
16	Моноциты (MONO%)	11-3
17	Эозинофилы (EO%)	5-0.5
18	Базофилы (BASO%)	1-0
19	Нейтрофилы (NEUT#)	6.8-2
20	Лимфоциты (LYMPH#)	3.2-1.1
21	Моноциты (MONO#)	0.8-0.1
22	Эозинофилы (EO#)	0.3-0
23	Базофилы (BASO#)	0.7-0
24	Нормобласты (NRBC%)	0-0
25	Ретикулоциты (RET%)	1.2-0.5
26	Среднее содержание гемоглобина в ретикулоците (RET-HE)	35-28
27	Незрелые гранулоциты (IG%)	0.45-0
28	Палочкоядерные нейтрофилы	6-0
29	Сегментоядерные нейтрофилы	78-48
30	Лимфоциты	37-19
31	Моноциты	11-3
32	Эозинофилы	5-1
33	Базофилы	1-0
34	Плазматические клетки	0-0
35	Миелоциты	0-0
36	Метамиелоциты	0-0
37	Нормобласты	0-0
38	СОЭ по Вестергрену	30-0
39	Ферритин (иммуноферментный метод)	112-22
40	Растворимые рецепторы трансферрина (иммуноферментный метод)	1.2-0.5
41	Ретикулоциты	1.2-0.8

# Форма «Анализы»

Добавить из таблицы

Код	Фамилия	Имя	Отчество	Возраст	Пол	эциты (	оциты	глобин	эрит	эм эрит	могло	могло	боциты	итов - с	итов - к	тромбо	м тром	бокрит	филы (	циты (L)
0	Журина	О	О	49	Ж	8.41	5.22	10.5	34.9	66.9	20.1	30.1	370	42.9	18	11.3	9.7	0.36	57.2	34.2
1	Матросова	В	К	76	Ж	8.28	3.72	10.3	33.3	89.5	27.7	30.9	270	59.6	18.7	12.6	10.9	0.29	59.7	24.5
2	Коновалова	О	Ю	40	Ж	6.27	4.41	9.5	31.6	71.7	21.5	30.1	266	46.7	18.9	-	-	-	53	35.6
3	Григоричева	Н	А	30	Ж	5.45	4.53	13.6	40.5	89.4	30	33.6	206	44.9	13.7	14.6	10.9	0.12	61.3	29.2
4	Авалян	С	Ю	41	Ж	3.59	4.51	10.8	34.5	76.5	23.9	31.3	179	41.6	14.7	10.3	9.3	0.17	57.7	28.4
5	Магомедова	Л	И	50	Ж	8.64	3.84	10.9	33.4	87	28.4	32.6	358	51.7	16.6	10.5	9.5	0.33	61.7	24.8
6	Максимченко	Н	С	30	Ж	4.27	3.01	10.2	32.1	106.6	33.9	31.8	231	67.2	17.4	9.1	9.1	0.21	51.9	34
7	Розенблат	Л	Ш	76	Ж	5.56	3.52	10.1	30.9	87.8	28.7	32.7	134	55.9	17.3	-	-	-	66.1	25.2
8	Салихова	Д	Ю	30	Ж	10.67	4.13	9.6	30.6	74.1	23.2	31.4	369	46.7	17.1	11.3	9.7	0.36	72.4	14.8
9	Саттарова	М	Г	61	Ж	4.35	4.16	10.6	32	76.9	25.5	33.1	167	40.7	14.5	10.7	9.4	0.16	50.9	39.3
10	Сергеев	Г	А	89	М	7.8	4.17	8	28.5	68.3	19.2	28.1	325	44.8	18	10.7	9.6	0.31	51	33.8
11	Череманская	Н	П	60	Ж	6.33	4.18	11.1	34.1	81.6	26.6	32.6	337	43.9	15.6	11.3	9.8	0.33	53.6	25.8
12	Стеблина	Е	М	30	Ж	3.36	2.78	9.7	28.6	102.9	34.9	33.9	86	81.5	16.6	11.8	11.3	0.1	37.2	52.7
13	Самсонов	Н	Ф	78	М	6.68	4.5	11	36.7	81.6	24.4	30	310	47	15.8	9.8	9	0.28	63.1	21.6

# Заполнение базы данных

Код	Возраст	Пол	Диагноз	Код	Наименование	Границы нормы
1	25	Ж	АХЗ	1	Лейкоциты (WBC)	4-8,8
2	0	М	АХЗ	2	Эритроциты (RBC)	3,3-5,6
3	0	Ж	АХЗ	3	Гемоглобин (Hb)	11,3-16,5
4	0	М	АХЗ	4	Гемокрит (HCT)	36-46
5	63	М	АХЗ	5	Средний объем эритроцита (MCV)	86-100
6	52	Ж	АХЗ	6	Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)	27-31
7	74	Ж	ЖДА	7	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)	32-36
8	49	Ж	АХЗ	8	Тромбоциты (PLT)	180-320
9	22	Ж	ЖДА	9	Ширина распределения эритроцитов - стандартное отклонение (RDW-SD)	37-54
10	60	Ж	ЖДА	10	Ширина распределения эритроцитов - коэффициент вариации (RDW-CV)	10-15
11	52	Ж	АХЗ	11	Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW)*	10-18
12	0	Ж	АХЗ	12	Средний объем тромбоцита (MPV)	7-11
13	28	Ж	ЖДА	13	Тромбоциты (PCT)	0,1-0,5
14	55	М	АХЗ	14	Нейтрофилы (NEUT%)	48-78
15	53	М	АХЗ	15	Лимфоциты (LYMPH%)	19-37
16	19	М	ЖДА	16	Моноциты (MONO%)	3-11
17	25	Ж	ЖДА	17	Эозинофилы (EO%)	0,5-5
18	67	М	АХЗ	18	Базофилы (BASO%)	0-1
19	25	М	АХЗ	19	Нейтрофилы (NEUT#)	2-6,8
20	76	М	АХЗ	20	Лимфоциты (LYMPH#)	1,1-3,2
21	30	Ж	ЖДА	21	Моноциты (MONO#)	0,1-0,8
22	59	Ж	ЖДА	22	Эозинофилы (EO#)	0-0,3
23	27	Ж	ЖДА	23	Базофилы (BASO#)	0-0,7
24	0	М	АХЗ	24	Нормобласты (NRBC%)	0-0
25	31	М	АХЗ	25	Ретикулоциты (RET%)	0,5-1,2
26	53	М	ЖДА	26	Среднее содержание гемоглобина в ретикулоците (RET-Hb)	26-35
27	34	М	АХЗ	27	Незрелые гранулоциты (IG%)	0-0,45
28	58	Ж	АХЗ	28	Палочкоядерные нейтрофилы	0-6
29	53	Ж	АХЗ	29	Сегментоядерные нейтрофилы	48-78
30	49	М	ЖДА	30	Лимфоциты	19-37
31	38	М	ЖДА	31	Моноциты	3-11
32	64	М	АХЗ	32	Эозинофилы	1-5
33	64	М	АХЗ	33	Базофилы	0-1
34	34	Ж	АХЗ	34	Плазматические клетки	0-0
35	69	Ж	АХЗ	35	Моноциты	0-0
36	0	М	АХЗ	36	Метамиклоциты	0-0
37	42	Ж	АХЗ	37	Нормобласты	0-0
38	49	Ж	АХЗ	38	СОЭ по Вестергрену	0-30
39	40	Ж	ЖДА	39	Ферритин (иммуноферментный метод)	22-112
40	61	Ж	ЖДА	40	Расстройство рецепторы трансферрина (иммуноферментный метод)	0,5-1,2
41	32	М	АХЗ	41	Ретикулоциты	0,5-1,2
42	0	Ж	ЖДА	42	Абсолютное количество ретикулоцитов	30-70
43	21	М	АХЗ	43	Средняя концентрация гемоглобина в ретикулоците (Ret-Hb)	28,2-36,4
44	0	М	ЖДА	44	Фракция незрелых ретикулоцитов (RF)	2-14
				45	RF (Immature platelet fraction) - Фракция незрелых тромбоцитов	0-6
				46	РЭС - фрагменты	0,1-0,4
				47	Эритроцитоз (иммуноферментный метод)	4,3-32,9
				48	Свободный гемоглобин в плазме крови (гемоглобиндиализный метод)	0,09-0,4
				49	MHb, %	3,3-4,9

Код	Возраст	Пол	Диагноз	Лейкоциты (WBC)	Эритроциты (RBC)	Гемоглобин (Hb)	Гемокрит (HCT)	Объем эритроцита	Среднее содержание гемоглобина в эритроците	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	Тромбоциты (PLT)	Ширина распределения эритроцитов - стандартное отклонение	Ширина распределения эритроцитов - коэффициент вариации	Ширина распределения тромбоцитов по объему	Тромбоциты (PCT)
1	25	Ж	АХЗ	7,5	5,2	15,1	25,1	79,3	24,8	31,3	240	36,4	10,6	10,6	0,26
2	0	М	АХЗ	0,43	1,44	4,2	12,4	86,1	26,2	3,9	47	36			
3	0	Ж	АХЗ	7,3	2,33	7,7	23,8	89,1	26,6	31,6	254	30,2	12,2	10,2	0,26
4	0	М	АХЗ	1,1	4,36	12,3	36,4	81,6	25,3	31,7	176	37,8	14,1	14,1	0,18
5	63	М	АХЗ	3,41	5	15,3	26,3	81,6	30,4	32,2	301	44,4	13,4	11,3	0,34
6	52	Ж	АХЗ	3,31	3,97	8,4	20,3	80,3	23,4	30,8	212	39,3		11,1	0,31
7	74	Ж	ЖДА	6,6	6,35	12,3	30,8	71	21,4	30,1	32	46,3	1,1	10,4	0,17
8	49	Ж	АХЗ	7,86	4,16	12,4	26,3	86,1	26,6	31,7	30	44,4	14,4	10,3	0,31
9	22	Ж	ЖДА	3,31	3,32	10,7	24,9	85,6	20,1	30,7	30	45,1		12,9	0,30
10	80	Ж	ЖДА	4,75	4,66	8,8	21,8	71,3	21,6	30,2	311	46,3	1,1	14	0,32
11	52	Ж	АХЗ	7,31	2,76	11,2	30,2	80,3	26,6	31,7	30	46	14,3	4,8	0,28
12	0	Ж	АХЗ	4,1	2,15	10,8	25,4	81,6	23,2	30,1	20	30,3		10,1	0,30
13	28	Ж	ЖДА	2,75	3,36	8,9	30	76,3	22,6	29,7	123	14,8	14,1	10,4	0,12
14	55	М	АХЗ	4,11	3,43	11,9	29,8	79,4	24,8	31	30	43,3		11,8	0,31
15	53	М	АХЗ	3,1	2,28	8,3	23,2	87,3	20,9	29,9	30	45,1		4,9	0,25
16	19	М	ЖДА	4	4,66	11,1	30,3	88,1	18,1	28,6	31	44,4			
17	25	Ж	ЖДА	4,95	3,95	11,9	29,3	73,4	22,1	30	30	45,1		11,1	0,30

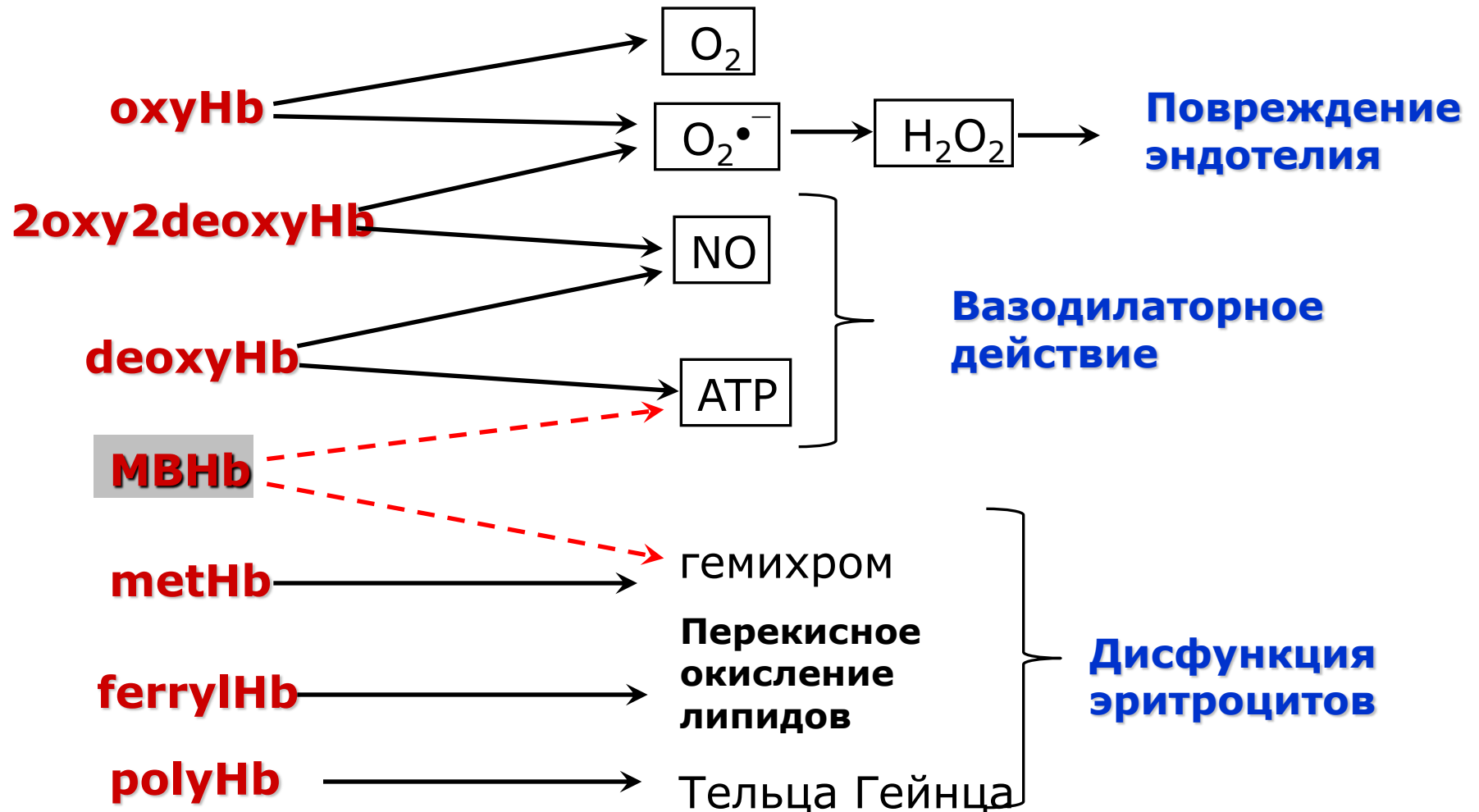
**Норма**

**Ниже нормы**

**Выше нормы**

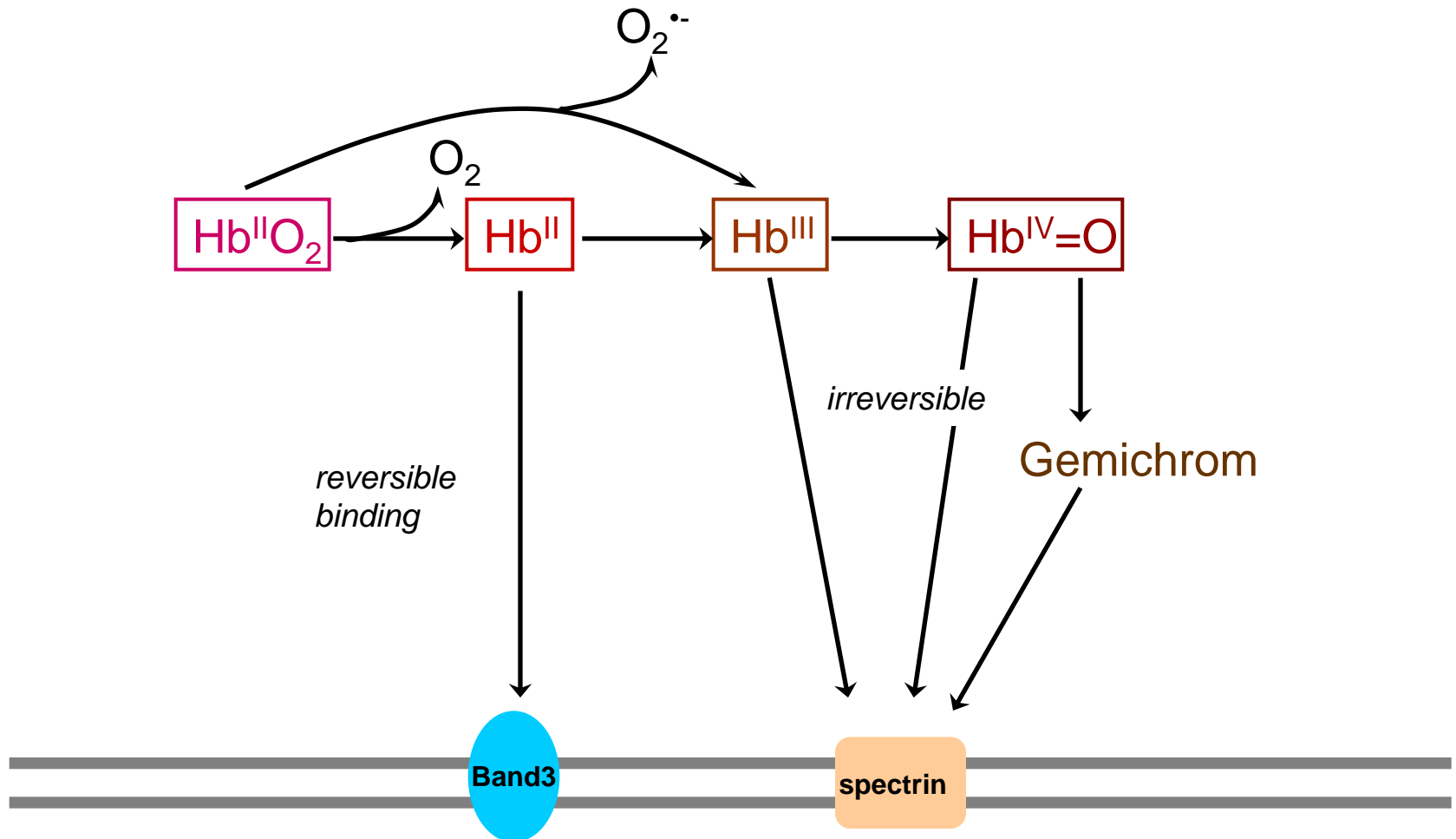
**Нет данных**

# Состояние Hb определяет состояние эритроцитов и кровеносной системы

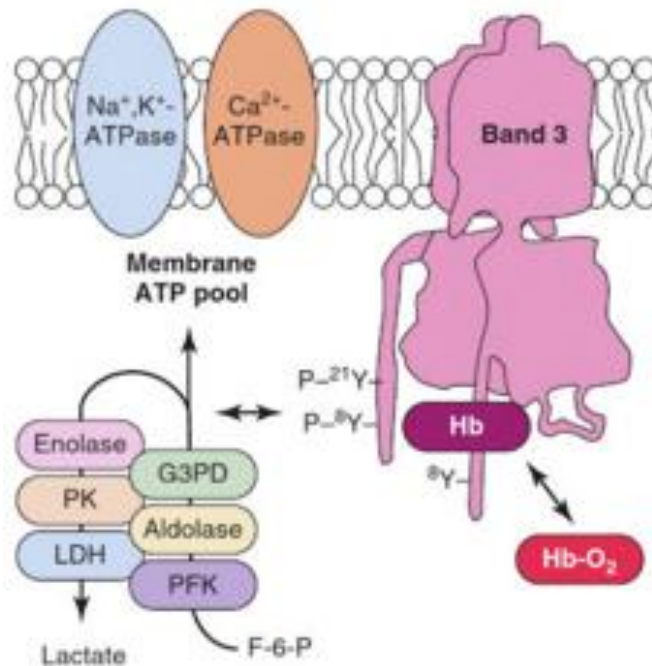




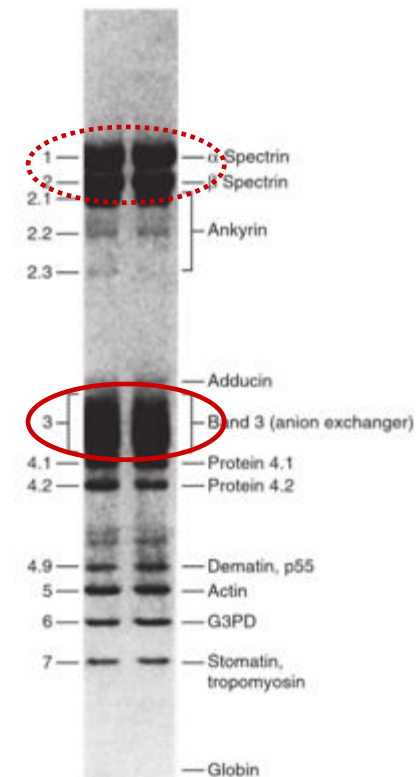
# Hb может связываться с мембраной обратимо и необратимо



# Связывание Нв с трансмембранным белком полосы 3 (Band 3 protein) обратимое связывание



SDS-page electrophoresis of proteins of the erythrocyte membrane

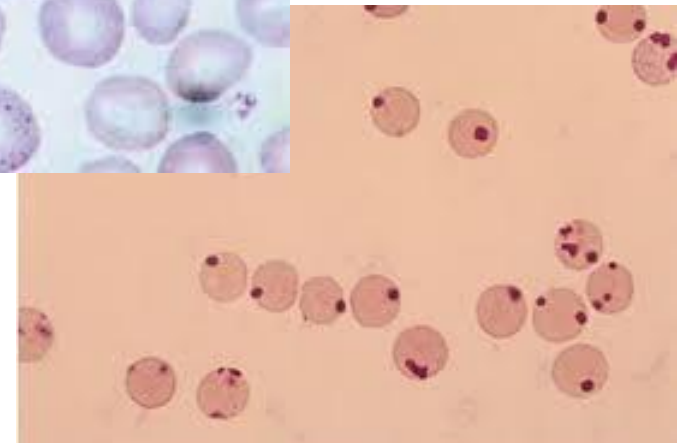
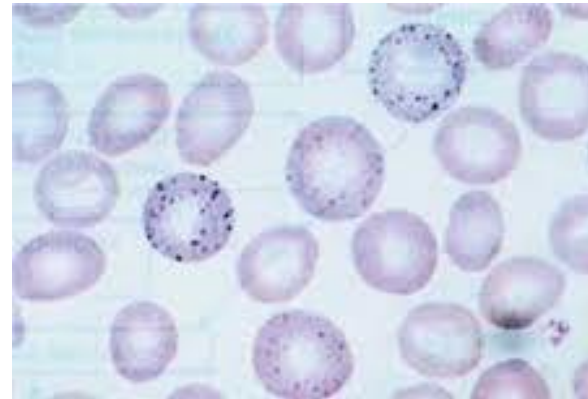
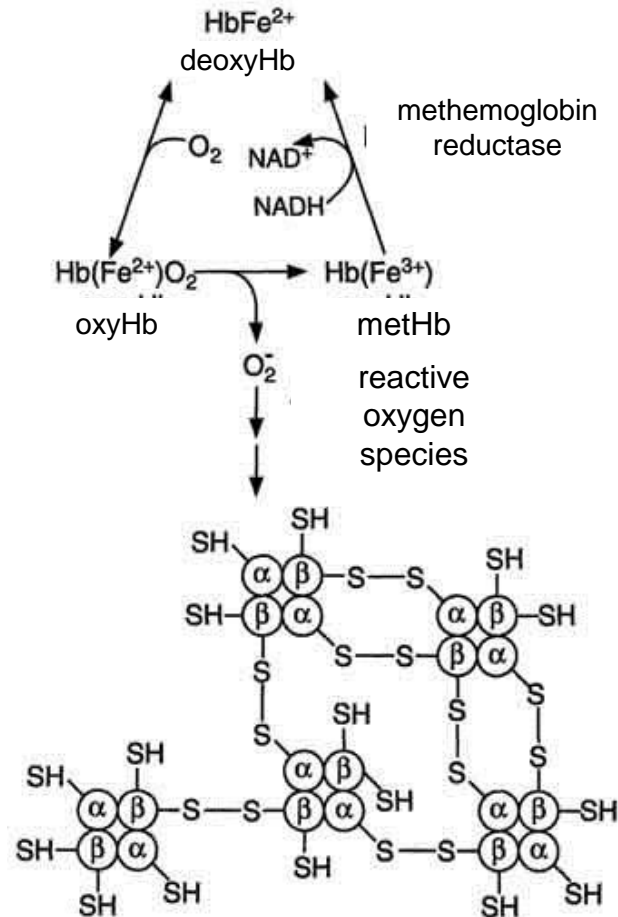


## Types of membrane-bound hemoglobin:

- Adsorbed by non-covalent interactions - a reversible fraction
- Associated by disulfide bridges is an irreversible fraction

# Образование телец Гейнца

## необратимое связывание



**Heinz bodies** – violet inclusions in erythrocytes, detected with vital staining of methyl violet

# Когда повышено содержание МВНб

---

- Fetal hemoglobin
- Hypoxia

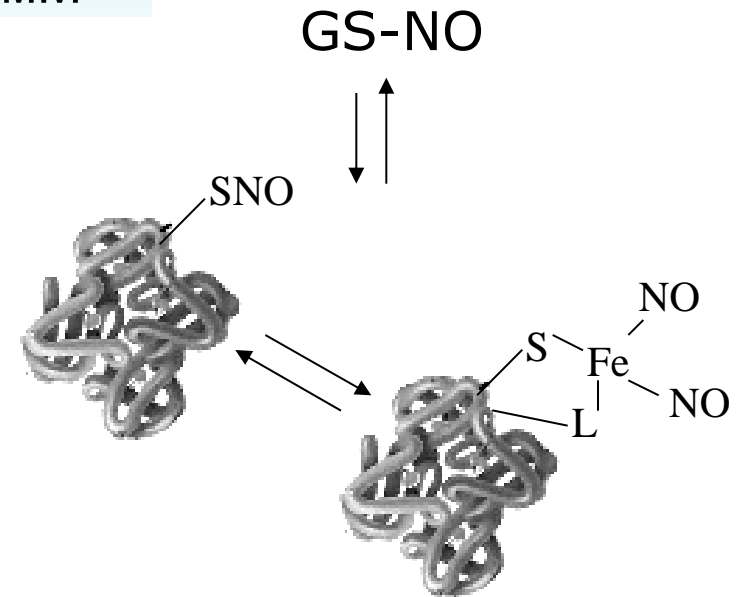
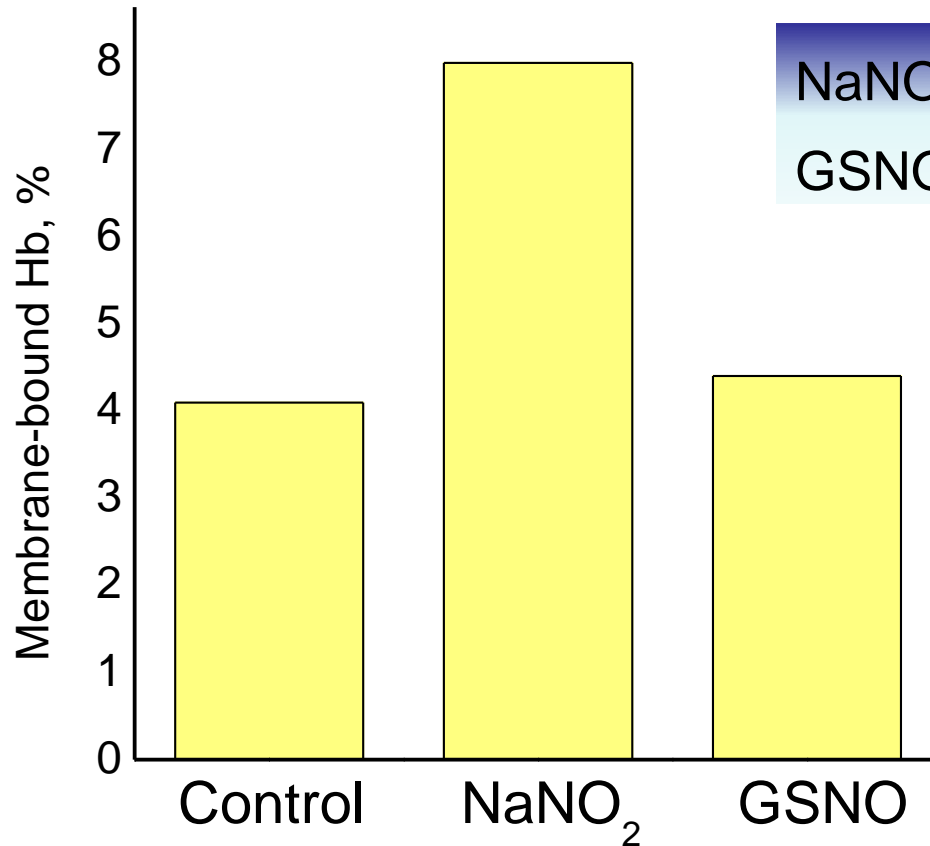
*Physiological  
binding*

- Cardiac ischemia
- Coronary atherosclerosis
- Extreme physical exertion
- Oxidative stress

- Aging of red blood cells
- Hemoglobinopathies: sickle-cell anemia and  $\alpha$ -thalassemia

*Pathological  
binding*

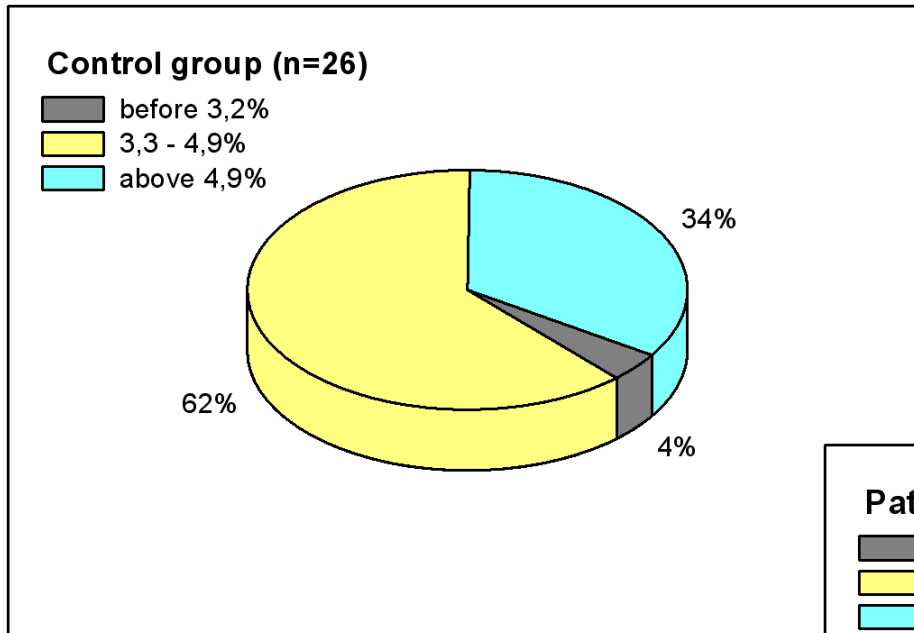
# Содержание МВНб в суспензии эритроцитов, инкубированных с $\text{NaNO}_2$ и GSNO



Washed RBC in 10mM Tris-HCl buffer (pH 7.4) with 150 mM NaCl were 90 min incubated at 37 C with  $\text{NaNO}_2$  and GSNO. Soluble Hb was detected in hemolysate, membrane-bound one in the pellet with pyridinehemochrome method.

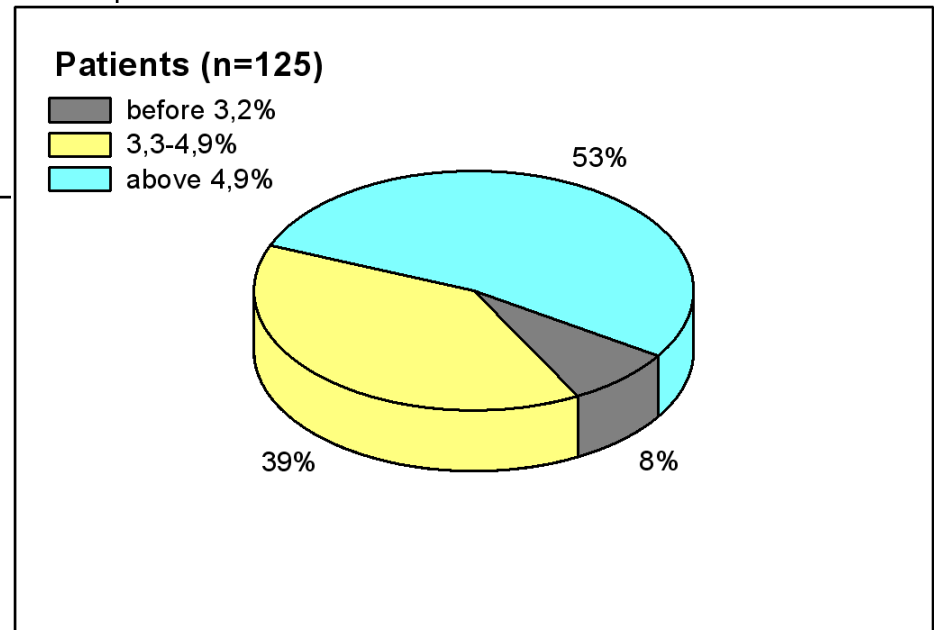
*Shumaev K.B., Kosmachevskaya O.V., Timoshin A.A., Vanin A.F., Topunov A.F. Dinitrosyl iron complexes bound with haemoglobin as markers of oxidative stress. // Methods in Enzymology. 2008. V. 436. Globins and Other Nitric Oxide-Reactive Proteins. P. 441-457.*

# Содержание МВНб в эритроцитах пациентов РОНЦ им. Н.Н. Блохина



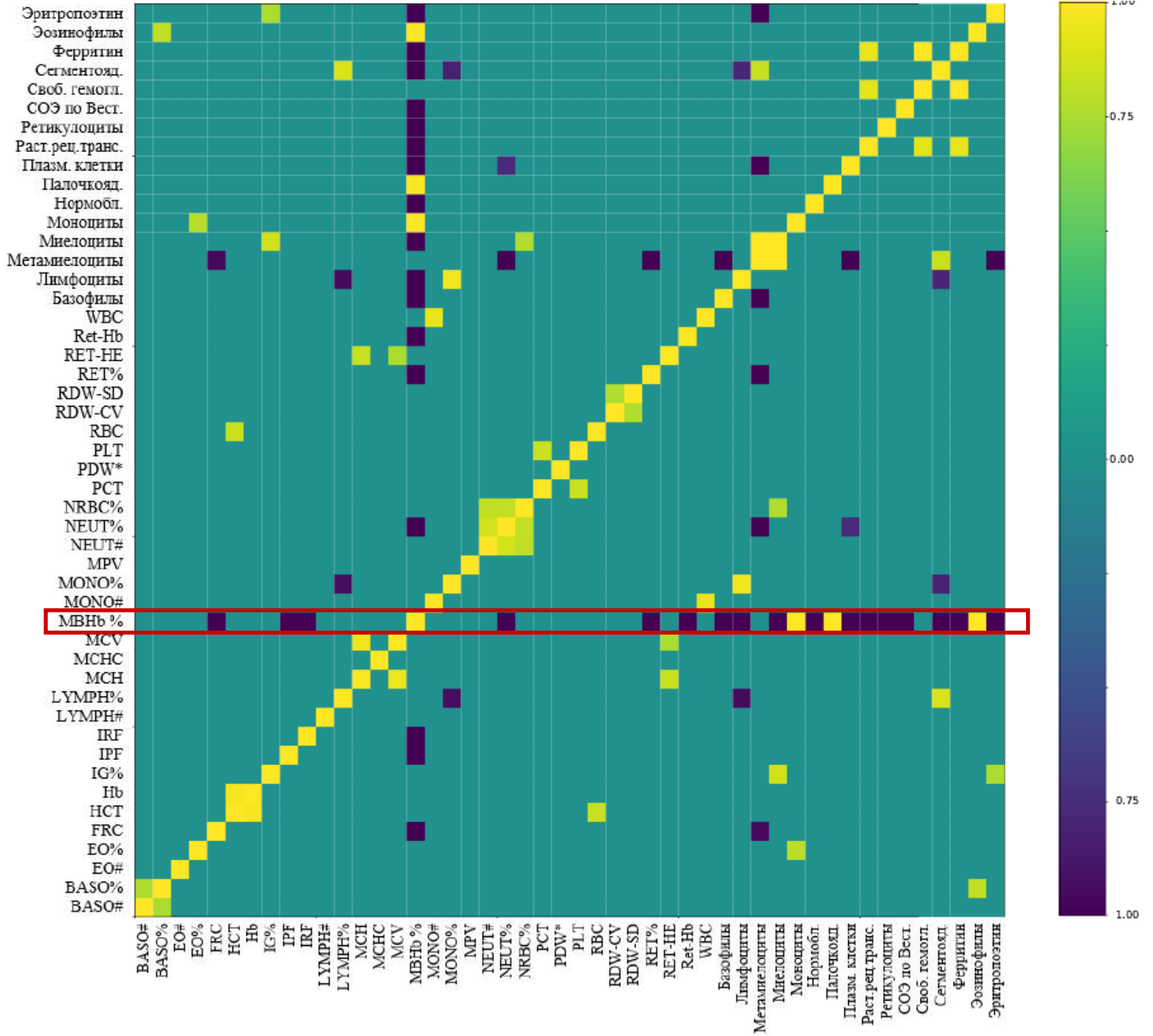
Norm

( $t=1,7$ ;  $p<0,05$ )



# ГЕМОЛИЗ








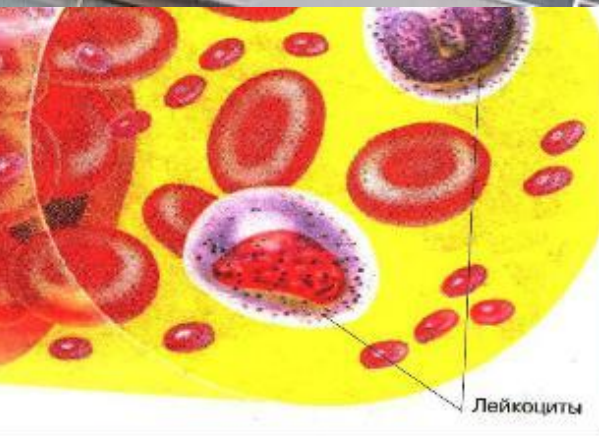
# ЛИЧНЫЙ ОПЫТ (ПОЖАР)



ФАКУЛЬТЕТ  
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ  
ВРАЧЕЙ



Значится так: берем  
сушеную лягушку, семь  
крысиных хвостов.  
Тщательно перетераем...



Лейкоциты

Когда угарный газ вместе с дымом поступает в лёгкие, он образует токсичное соединение – карбоксигемоглобин. Клетки не получают необходимого количества кислорода, и в результате голодания проявляются мышечная слабость, судороги, потеря сознания, может

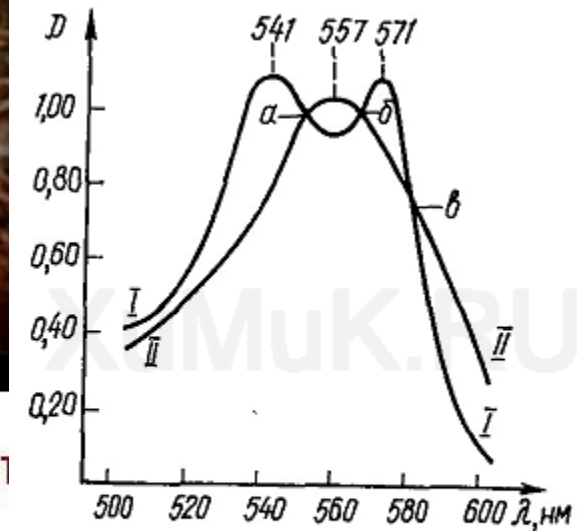


Рис. 10. Спектр поглощения карбоксигемоглобина (I) и дезоксигемоглобина (II).



Фото: Отдел видеодокументирования ПТ и АСР ГКУ «ПСЦ»









**- На что жалуемся, больной?...**



### RADIOMETER ABL800 FLEX

ABL826\_9 23.14 02.04.2019  
 РАПОРТ ПАЦИЕНТА Шприц - 5 130uL Проба # 13003

Идентификация	
ID пациента	13008
Фамилия пациента	Толунов
Имя пациента	Селге
Тип пробы	Артериальная
T	37.0 °C
PO2(i)	21.0 %

pH/газы крови		
Возв.	7.48	mmHg
pH	7.490	
pCO2	30.4	mmHg
pO2	58.4	mmHg

Оксиметрия		
sHb	168	g/L
sO2	94.3	%
PO2-b	92.4	%
PO2Hb	1.0	%
PHb	5.8	%
MetHb	1.0	%
HiCo	48.3	%

Электролиты		
sK+	3.9	mmol/L
sNa+	135	mmol/L
sCa2+	1.08	mmol/L
sCa2+ / i.c	1.10	mmol/L
sCl-	104	mmol/L
Остаточные	12.9	mmol/L

Метаболиты		
sGLc	7.6	mmol/L
sLac	2.7	mmol/L
sBil	14	umol/L
тОкс.с	278.1	mmol/kg

Параметры с температурной поправкой		
sH+ / i	7.490	
sCO2(T)	30.4	mmHg
sO2(T)	58.4	mmHg

Кислородный статус		
sO2.c	20.4	Vol%
sO2.e	20.48	mmHg
sO2(a.i)PO2(i)	278	mmHg

Кислотно-щелочной статус		
sBase(B)с	0.4	mmol/L
sBase(E)с	-0.7	mmol/L
sHCO3-(H)с	23.4	mmol/L
sHCO3-(P)с	24.8	mmol/L
sCO2(B)с	42.4	Vol%
FEHb(i)с	48.1	%

Примечания		
a	Выходные значения	
b	Нормальные значения	

Печатаемое: 02.04.2019 10:41:04

### RADIOMETER ABL800 FLEX

ABL826\_9 15.19 05.04.2019  
 РАПОРТ ПАЦИЕНТА Шприц - 5 195uL Проба # 14013

Идентификация	
ID пациента	13066
Фамилия пациента	Толунов
Имя пациента	Алексей
Тип пробы	Артериальная
T	37.0 °C
PO2(i)	21.0 %

pH/газы крови		
Возв.	7.43	mmHg
pH	7.450	
pCO2	34.4	mmHg
pO2	49.0	mmHg

Оксиметрия		
sHb	154	g/L
sO2	99.9	%
PO2-b	99.8	%
PO2Hb	0.5	%
PHb	10.0	%
MetHb	0.9	%
HiCo	47.2	%

Электролиты		
sK+	4.0	mmol/L
sNa+	134	mmol/L
sCa2+	1.01	mmol/L
sCa2+ / i.c	1.04	mmol/L
sCl-	98	mmol/L
Остаточные	15.1	mmol/L

Метаболиты		
sGlU	5.9	mmol/L
sLac	1.0	mmol/L
sBil	10	umol/L
тОкс.с	274.2	mmol/kg

Параметры с температурной поправкой		
sH+ / i	7.480	
sCO2(T)	34.4	mmHg
sO2(T)	49.0	mmHg

Кислородный статус		
sO2.c	18.2	Vol%
sO2.e	21.79	mmHg
sO2(a.i)PO2(i)	273	mmHg

Кислотно-щелочной статус		
sBase(B)с	0.6	mmol/L
sBase(E)с	-0.0	mmol/L
sHCO3-(H)с	23.5	mmol/L
sHCO3-(P)с	24.7	mmol/L
sCO2(B)с	45.1	Vol%
FEHb(i)с	28.1	%

Примечания		
a	Выходные значения	
b	Расчетные значения	
sK+	02.0. Есть ошибка калибровки	

Напечатано: 05.04.2019 10:41:41

### RADIOMETER ABL800 FLEX

ABL835 9	06.32	08.04.2019
РАБОТ ПАЦИЕНТА	Шприц - 5 95uL	Проба # 14029
Идентификация		
ИД пациента	13068	
Фамилия пациента	Толуча	
Имя пациента	Алексей	
Тип пробы	Артериальная	
T	37.0 °C	
PO2(i)	21.0 %	

#### pH/газы крови

Вено	740	mmHg
pH	7.493	
pCO2	30.7	mmHg
pO2	53.9	mmHg

#### Оксиметрия

SpO2	185	g/L
sO2	92.1	%
SpO2Ht	95.4	%
SpO2hb	1.1	%
SpO2hb	7.8	%
SpO2hb	0.7	%
SpO2hb	50.4	%

#### Электролиты

сK+	3.9	mmol/L
сNa+	132	mmol/L
сCa2+	0.96	mmol/L
сCa2+ i.c.	1.02	mmol/L
сCl-	98	mmol/L
сОстаточные	14.4	mmol/L

#### Метаболиты

сGlu	8.7	mmol/L
сLac	0.9	mmol/L
сBil	0	mmol/L
сAmo.c	270.3	mmol/kg

#### Параметры с температурной поправкой

pH(T)	7.493	
pCO2(T)	30.7	mmHg
pO2(T)	53.9	mmHg

#### Кислородный статус

сO2e	20.9	Vol%
p50	21.89	mmHg
PO2(50%)	257	mmHg

#### Кислотно-щелочной статус

сBaseE/c	1.5	mmol/L
сBaseE/c	0.3	mmol/L
сHCO3-/F/c	23.3	mmol/L
сHCO3-/F/c	25.5	mmol/L
сCO2E/c	43.6	Vol%
сHct/F/c	24.3	%

#### Примечания

с	Вычисленные значения
р	Расчитанные значения
сNa+	0210. Если ошибка калибровки

Напечатано 10.21.17 29.04.2019

### RADIOMETER ABL800 FLEX

ABL835 9	06.32	08.04.2019
РАБОТ ПАЦИЕНТА	Шприц - 5 95uL	Проба # 14029
Идентификация		
ИД пациента	13068	
Фамилия пациента	Толуча	
Имя пациента	Алексей	
Тип пробы	Артериальная	
T	37.0 °C	
PO2(i)	21.0 %	

#### pH/газы крови

Вено	736	mmHg
pH	7.515	
pCO2	29.1	mmHg
pO2	47.2	mmHg

#### Оксиметрия

SpO2	185	g/L
sO2	89.7	%
SpO2Ht	88.8	%
SpO2hb	1.8	%
SpO2hb	10.2	%
SpO2hb	0.3	%
SpO2hb	50.8	%

#### Электролиты

сK+	4.3	mmol/L
сNa+	133	mmol/L
сCa2+	1.03	mmol/L
сCa2+ i.c.	1.09	mmol/L
сCl-	98	mmol/L
сОстаточные	15.7	mmol/L

#### Метаболиты

сGlu	8.5	mmol/L
сLac	1.4	mmol/L
сBil	0	mmol/L
сAmo.c	271.8	mmol/kg

#### Параметры с температурной поправкой

pH(T)	7.515	
pCO2(T)	29.1	mmHg
pO2(T)	47.2	mmHg

#### Кислородный статус

сO2e	20.5	Vol%
p50	21.02	mmHg
PO2(50%)	225	mmHg

#### Кислотно-щелочной статус

сBaseE/c	1.8	mmol/L
сBaseE/c	0.8	mmol/L
сHCO3-/F/c	23.3	mmol/L
сHCO3-/F/c	26.9	mmol/L
сCO2E/c	43.3	Vol%
сHct/F/c	30.4	%

#### Примечания

с	Вычисленные значения
р	Расчитанные значения
сNa+	0210. Если ошибка калибровки
сCO2e	0531. Ошибка измерения оксиметрии
сHct	0531. Ошибка измерения оксиметрии
сHct	0531. Ошибка измерения оксиметрии
сHct	0531. Ошибка измерения оксиметрии
сHct	0531. Ошибка измерения оксиметрии
сHct	0531. Ошибка измерения оксиметрии
сHct	0531. Ошибка измерения оксиметрии
сHct	0531. Ошибка измерения оксиметрии

Напечатано 10.21.17 29.04.2019

напоследок  
хочу спросить,  
хирург это кличка  
или всё-таки  
профессия?



## RADIOMETER ABL800 FLEX

ABL800 F  
 РАПОРТ ПАЦИЕНТА Шрифт: S \*95UL СЯ.35 12.04.2019  
 Проба # 14308

### Идентификация

ID пациента: 3268  
 Фамилия пациента: Ташунов  
 Имя пациента: Алексей  
 Тип пробы: Артериальная  
 T: 37,0 °C  
 PCO2(i): 21,0 %

### pH/Газы крови

Вено: 743 mmHg  
 pH: 7,505  
 pCO2: 25,8 mmHg  
 pO2: 54,1 mmHg

### Оксиметрия

sHb: 156 g/L  
 sO2: 92,4 %  
 FCO2Hb: 90,9 %  
 FCO2hb: 0,8 %  
 FHHb: 7,8 %  
 FMetHb: 0,7 %  
 Hct.c: 47,7 %

### Электролиты

sK+: 4,0 mmol/L  
 sNa+: 130 mmol/L  
 sCa2+: 0,80 mmol/L  
 sCa2+ (i.c): 0,85 mmol/L  
 sCl-: 96 mmol/L  
 Состаточные: 17,9 mmol/L

### Метаболиты

sGlucose: 0,4 mmol/L  
 sLac: 1,8 mmol/L  
 sBil: 3 mmol/L  
 tOsmol: 285,4 mmol/kg

### Параметры с температурной поправкой

pH(T): 7,505  
 pCO2(T): 25,8 mmHg  
 pO2(T): 54,1 mmHg

### Кислородный статус

sO2.c: 19,9 Vol%  
 pO2.c: 21,39 mmHg  
 sO2(a T/PCO2i): 29,7 mmHg

### Кислотнo-щелочной статус

sBase(BE).c: -0,9 mmol/L  
 sBase(Est).c: -1,5 mmol/L  
 s-tCO2(P).c: 20,2 mmol/L  
 s-tCO2(P.a).c: 23,6 mmol/L  
 sCO2(BE).c: 38,2 Vol%  
 sHCO3(T).c: 23,3 %

### Примечания

c: Расчетные значения  
 e: Расчетные значения

Напечатано: 10:22:15 28.04.2019

## RADIOMETER ABL800 FLEX

ABL800 F  
 РАПОРТ ПАЦИЕНТА Шрифт: S \*95UL СЯ.35 12.04.2019  
 Проба # 14308

### Идентификация

ID пациента: 13266  
 Фамилия пациента: Ташунов  
 Имя пациента: Алексей  
 Тип пробы: Артериальная  
 T: 37,0 °C  
 PCO2(i): 21,0 %

### pH/Газы крови

Вено: 748 mmHg  
 pH: 7,484  
 pCO2: 29,1 mmHg  
 pO2: 61,2 mmHg

### Оксиметрия

sHb: 180 g/L  
 sO2: 84,6 %  
 FCO2Hb: 93,2 %  
 FCO2hb: 0,7 %  
 FHHb: 5,3 %  
 FMeHb: 0,6 %  
 Hct.c: 48,9 %

### Электролиты

sK+: 4,5 mmol/L  
 sNa+: 127 mmol/L  
 sCa2+: 1,10 mmol/L  
 sCa2+ (i.c): 1,15 mmol/L  
 sCl-: 87 mmol/L  
 Состаточные: 12,9 mmol/L

### Метаболиты

sGlucose: 0,3 mmol/L  
 sLac: 1,7 mmol/L  
 sBil: 16 mmol/L  
 tOsmol: 280,9 mmol/kg

### Параметры с температурной поправкой

pH(T): 7,484  
 pCO2(T): 29,1 mmHg  
 pO2(T): 61,2 mmHg

### Кислородный статус

sO2.c: 20,9 Vol%  
 pO2.c: 21,13 mmHg  
 sO2(a T/PCO2i): 29,1 mmHg

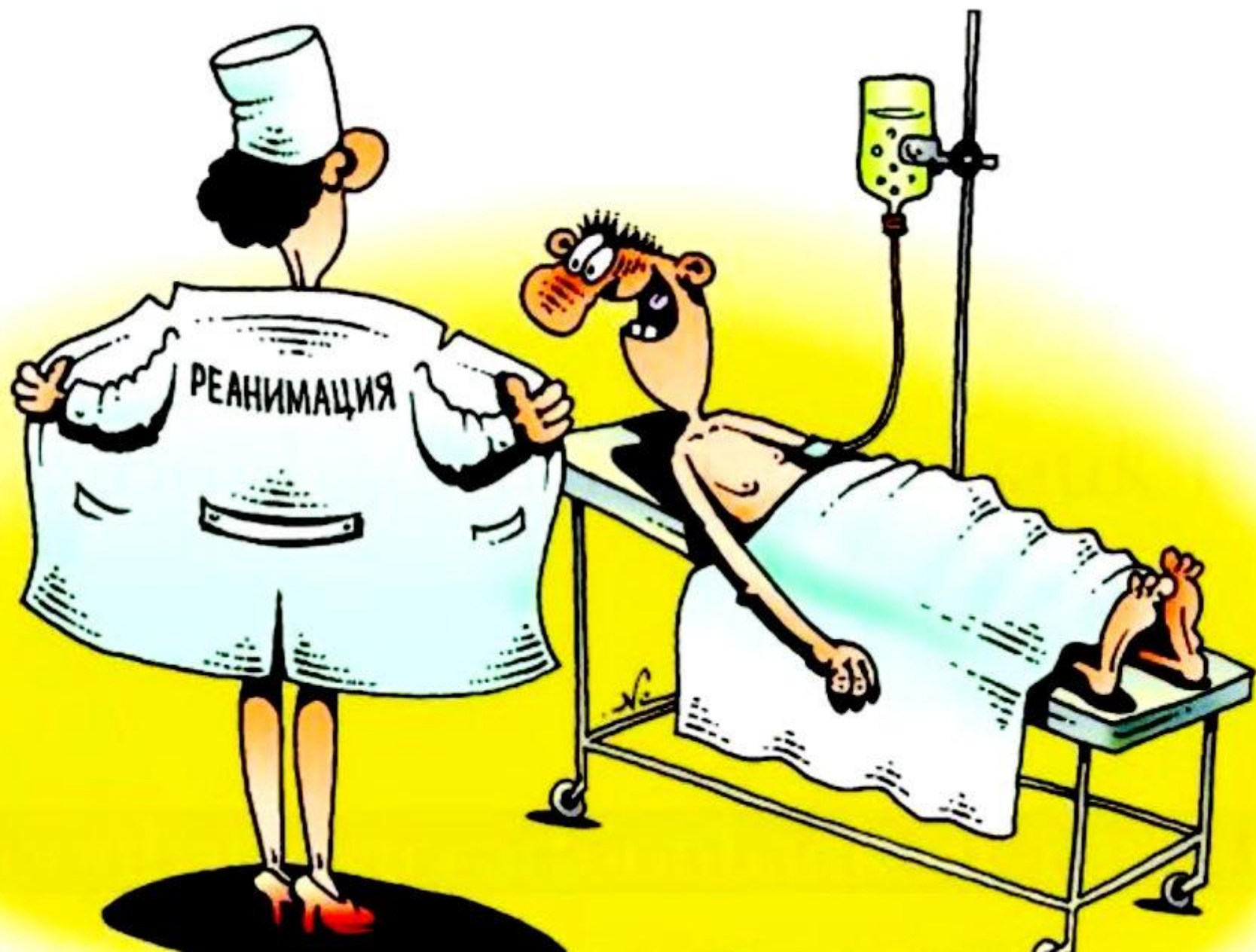
### Кислотнo-щелочной статус

sBase(BE).c: 0,5 mmol/L  
 sBase(Est).c: -0,8 mmol/L  
 s-tCO2(P).c: 22,1 mmol/L  
 s-tCO2(P.a).c: 24,7 mmol/L  
 sCO2(BE).c: 41,8 Vol%  
 sHCO3(T).c: 17,4 %

### Примечания

c: Расчетные значения  
 e: Расчетные значения

Напечатано: 10:22:24 28.04.2019







Пока нет объяснения явлению **накопления гипоксии**, когда у больного с респираторными проблемами после видимого улучшения неожиданно ослабевают кислородпереносящая функция крови и наступает резкое ухудшение, вплоть до летального исхода.

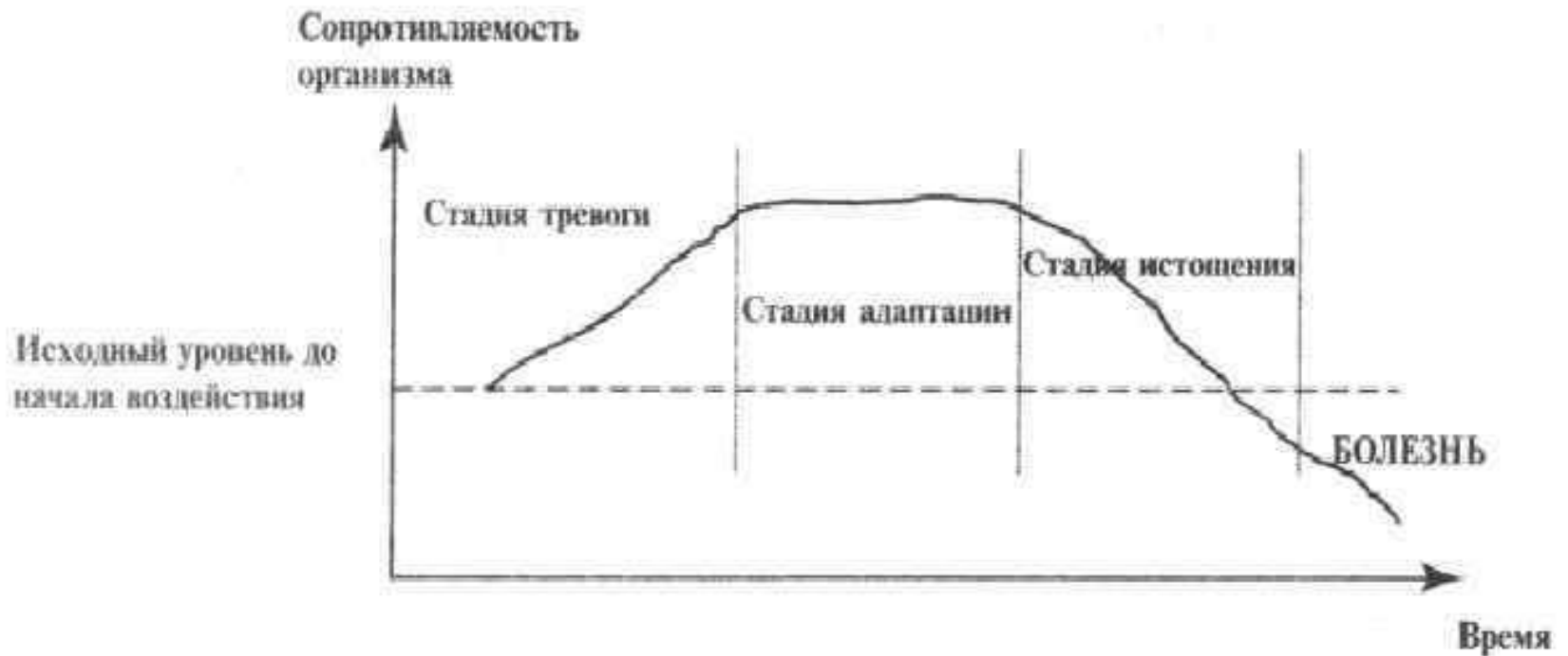


В качестве объяснения здесь может быть использована классическая **концепция стресса по Селье**, когда при слишком долгом или сильном воздействии на организм после стадии адаптации наступает стадия истощения.

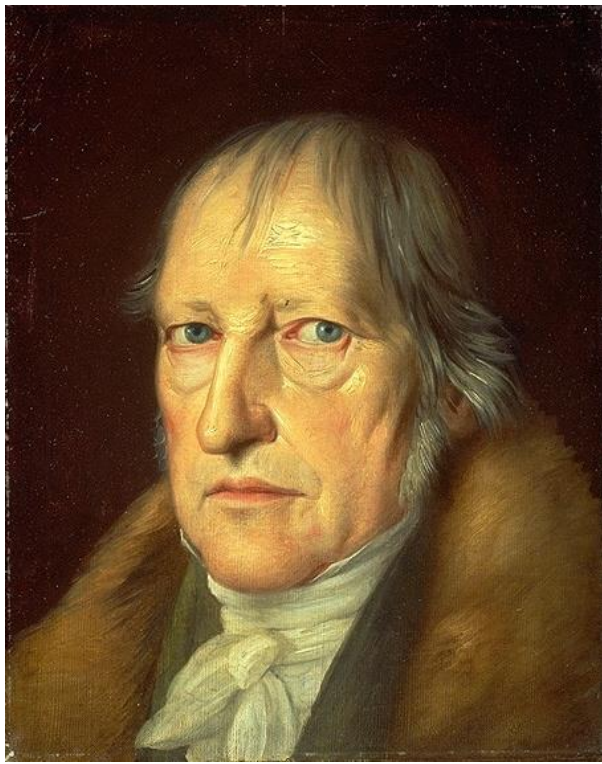
Небольшой тест  
на стресс...



# Фазы стресса по Г.Селье



ФИЛОСОФИЯ



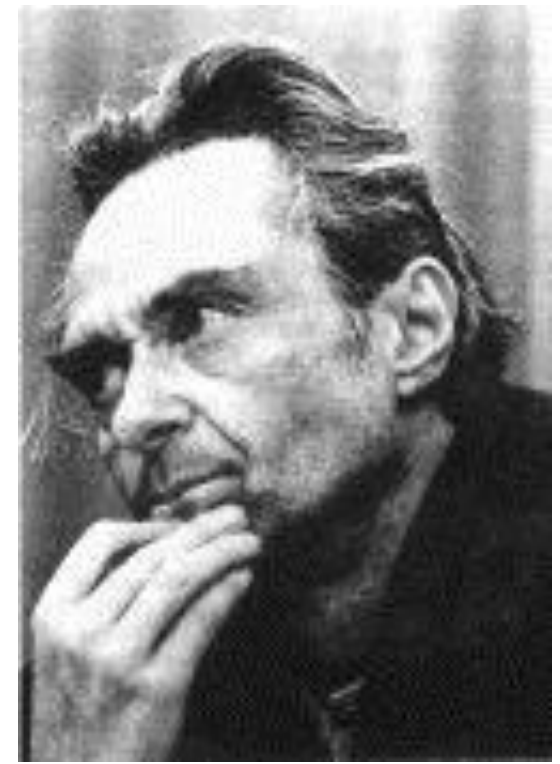
Георг Вильгельм  
Фридрих ГЕГЕЛЬ  
(1770 - 1831)

Представитель немецкой  
классической философии,  
сформулировал законы  
диалектики.



Фридрих  
ЭНГЕЛЬС  
(1820 - 1895)

Один из создателей  
марксизма, автор  
«Диалектики природы».



Эвальд Васильевич  
ИЛЬЕНКОВ  
(1924 - 1979)

Советский философ,  
специалист в области  
диалектики.

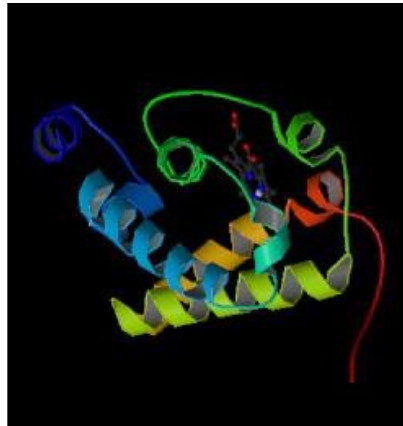
**ЕДИНИЧНОЕ, ОСОБЕННОЕ И ВСЕОБЩЕЕ** — философские категории, выражающие объективные связи мира, а также ступени их познания. Каждый объект предстает перед человеком сначала как нечто *единичное*. Однако уже элементарная практика обнаруживает повторяющиеся признаки ряда объектов, позволяет объединять их в определенные классы. Общие черты, присущие некоторым объектам, относящимся к определенному классу, выступают как *особенное*. Другие, обнаруживаемые у всех без исключения представителей этого класса, рассматриваются как *всеобщее*.

«Современные» гемоглобины настолько разнообразны по структуре и функциям, что для них трудно выделить именно **всеобщее** и дать определение, которое охватывало бы всех представителей этого суперсемейства белков.

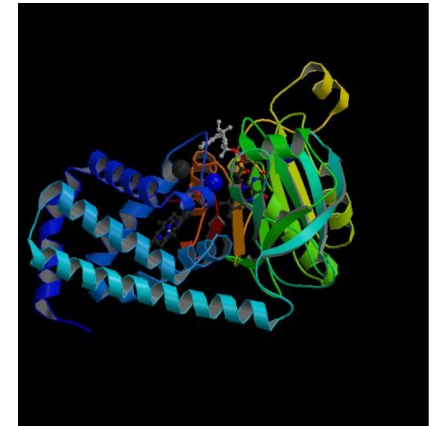
Миоглобин  
кашалота



«Усеченный» Hb  
*Mycobacterium tuberculosis*



Флавогемоглобин  
*Escherichia coli*



Почему же так трудно дать определение гемоглобинам? Потому что, несмотря на ряд **всеобщих** признаков, функции у этих белков **особенные**, а в некоторых случаях – **единичные**.

Можно выделить следующие *всеобщие* признаки гемоглобинов:

наличие Fe-протопорфирина IX в качестве простетической группы, присоединенной к глобиновой части нековалентно;

$\alpha$ -спиральная организация полипептидной цепи;

инвариантный гистидин в спирали F8, который является проксимальным лигандом гема.



Топунов А.Ф., Космачевская О.В.,  
Шумаев К.Б. **ГемоглобинОм –  
набор всех гемоглобинов**

**организма.** // Труды XXI международной  
конференции и дискуссионного научного клуба  
«Новые информационные технологии в  
медицине, биологии, фармакологии и  
экологии». IT + M&E'2013. Украина, Крым, Ялта-  
Гурзуф, с 05 по 15 июня 2013 года. С. 150-152.

# НАУКА И МИФОЛОГИЯ





Больной порфирией













Иван Билибин

Добрыня Никитич  
освобождает  
от Змея Горыныча  
Забаву Путятичну

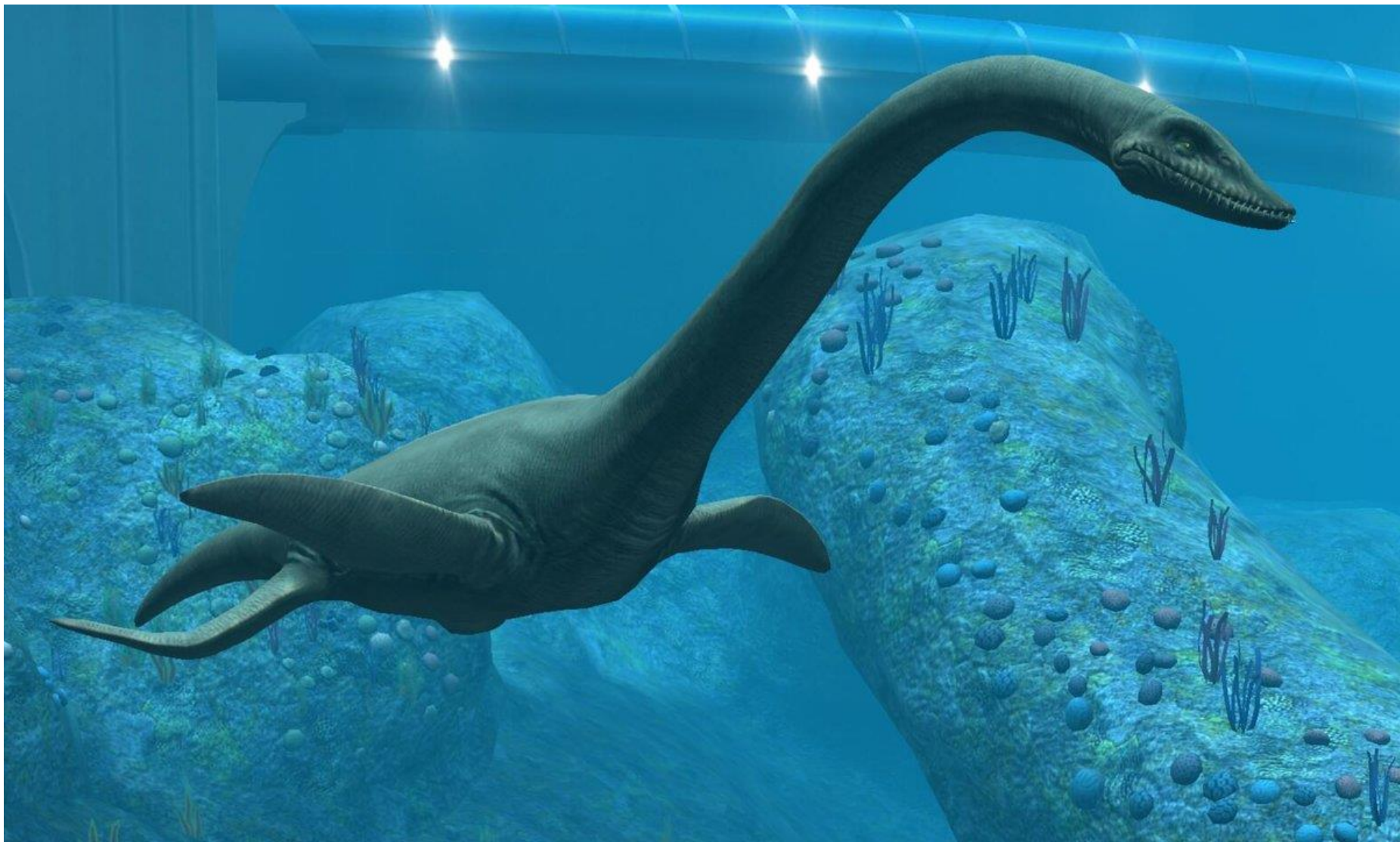




Птеродактиль (*Pterodactylus*)



А. Конан-Дойль «Затерянный мир»



Плезиозавр (*Plesiosaurus*)



FRAGILENESS  
KEEP OFF  
NESSIE

7 10:20

**Домашняя свинья**  
**(*Sus scrofa domesticus*)**



**Кашалот**  
**(*Physeter catodon*)**



Длительное ныряние – нужно больше кислорода –  
в мышцах больше миоглобина

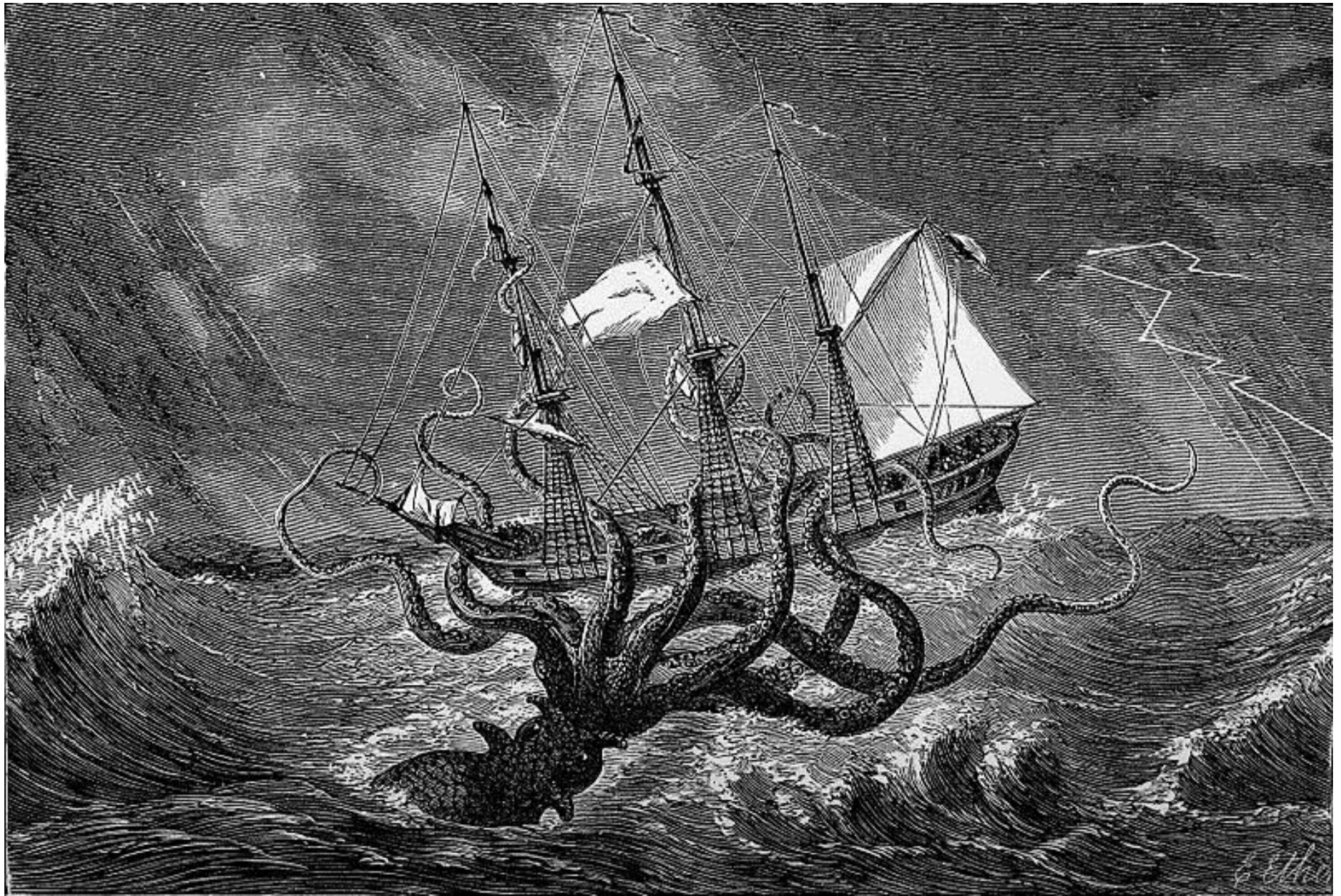


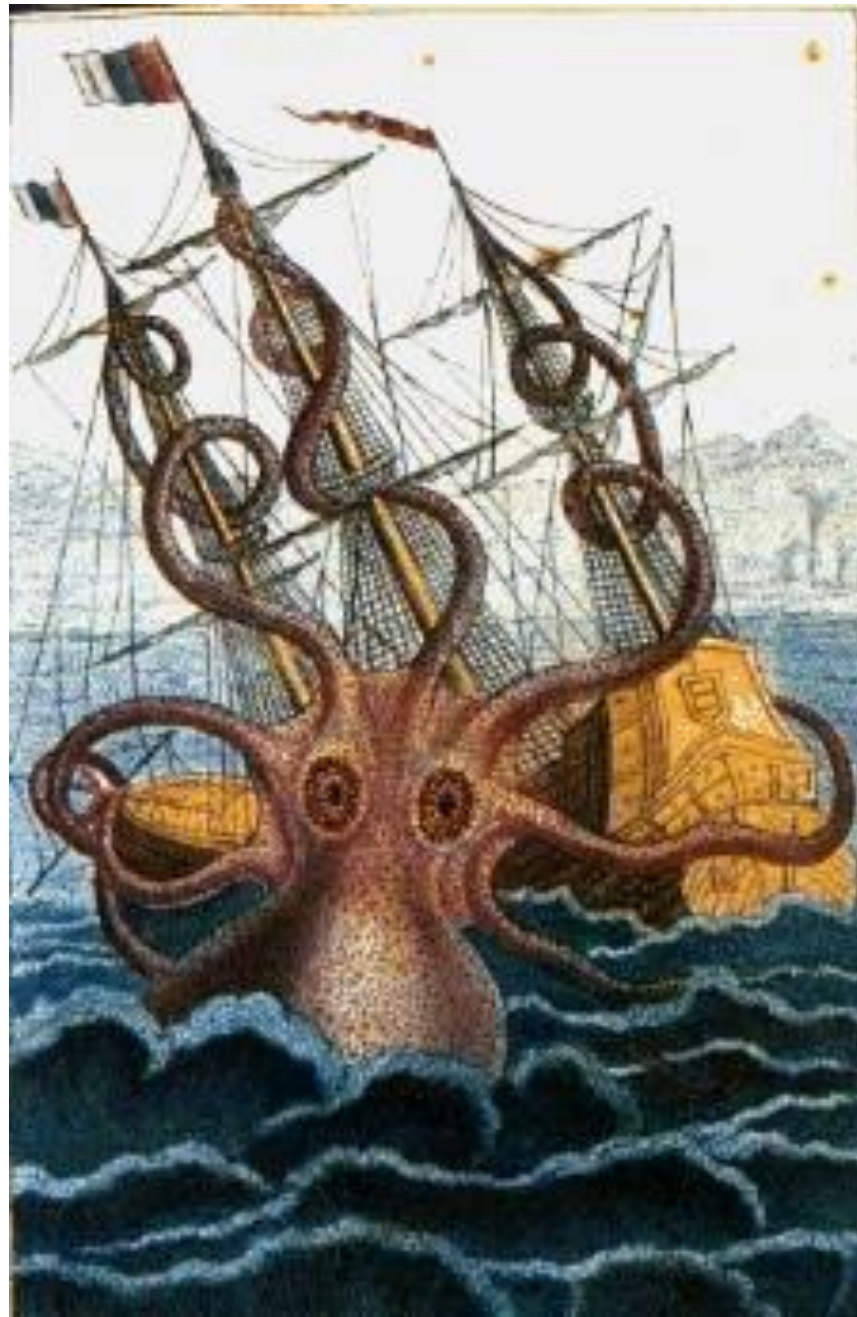
**Erik Ludvigsen Pontoppidan, 1698—1764.**

Датский епископ и натуралист.

Автор книги “Bidrag til Norges Naturhistorie”.





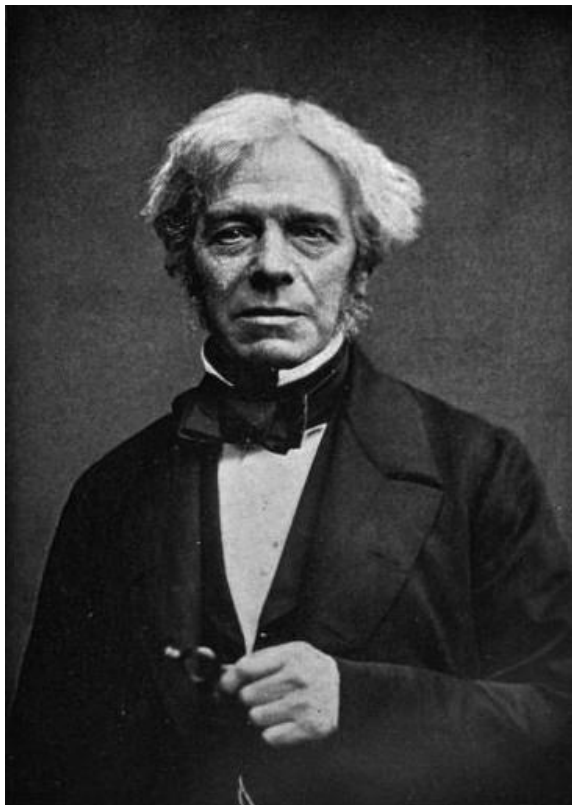






**Внутренняя поверхность панциря краба *Cancer productus* окрашена гемоцианином в фиолетовый цвет**

# ИНТЕРНЕТ- БИЗНЕС



Майкл  
ФАРАДЕЙ  
(1791 - 1867)



**В 1845 г. Майкл Фарадей с удивлением установил, что кровь диамагнитна.**

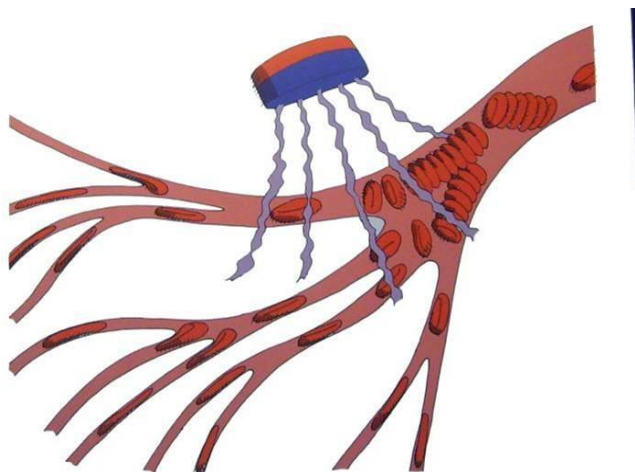
**В 1901 Артур Гамжи показал, что диамагнитна артериальная кровь, а венозная – парамагнитна.**

**В 1936 г. Лайнус Полинг и Чарльз Корьел объяснили, почему это так (из-за различия оксигенированного и неоксигенированного гемоглобинов).**

## Реклама в Интернете

В каждой красной клетке крови есть миллионы молекул гемоглобина, в центре которых находится атом железа. При воздействии на него магнитным полем повышается способность гемоглобина транспортировать кислород. Таким образом органы и ткани получают больше кислорода. Кислород участвует в образовании энергии в митохондриях клеток (АТФ), которая используется для различных целей: от синтеза белка до мышечных сокращений.

В 1954 г. известный американский химик Лайнус Полинг был удостоен Нобелевской премии в области химии за открытие магнитных свойств гемоглобина.

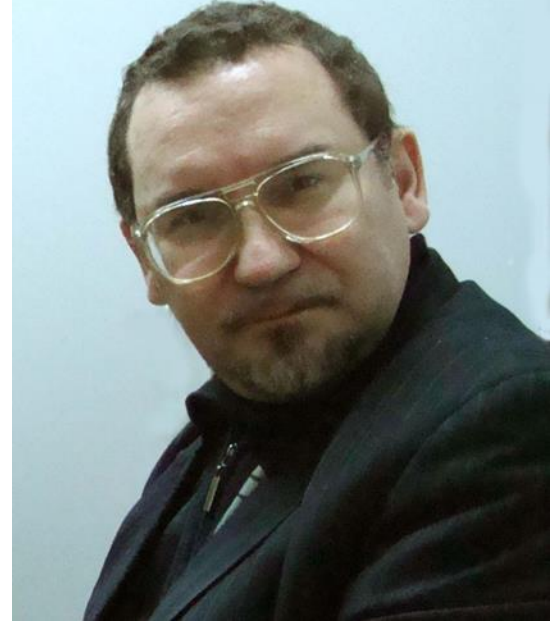


Магнитный медный браслет Шарджа.  
Цена: 850.00 руб



# Чего ждать?

- Новые типы гемоглобинов
- «Старые» гемоглобины в «новых» организмах
- «Новые» гемоглобины в «старых» организмах
- Выяснение причин структурных и функциональных различий
- Открытие новых функций
- Изучение эволюционного происхождения
- Конструирование гемоглобинов
- Модифицированные гемоглобины - обнаружение и диагностика



**Ольга КОСМАЧЕВСКАЯ   Эльвира НАСЫБУЛЛИНА   Константин ШУМАЕВ**



**Валентин НИКИТАЕВ**

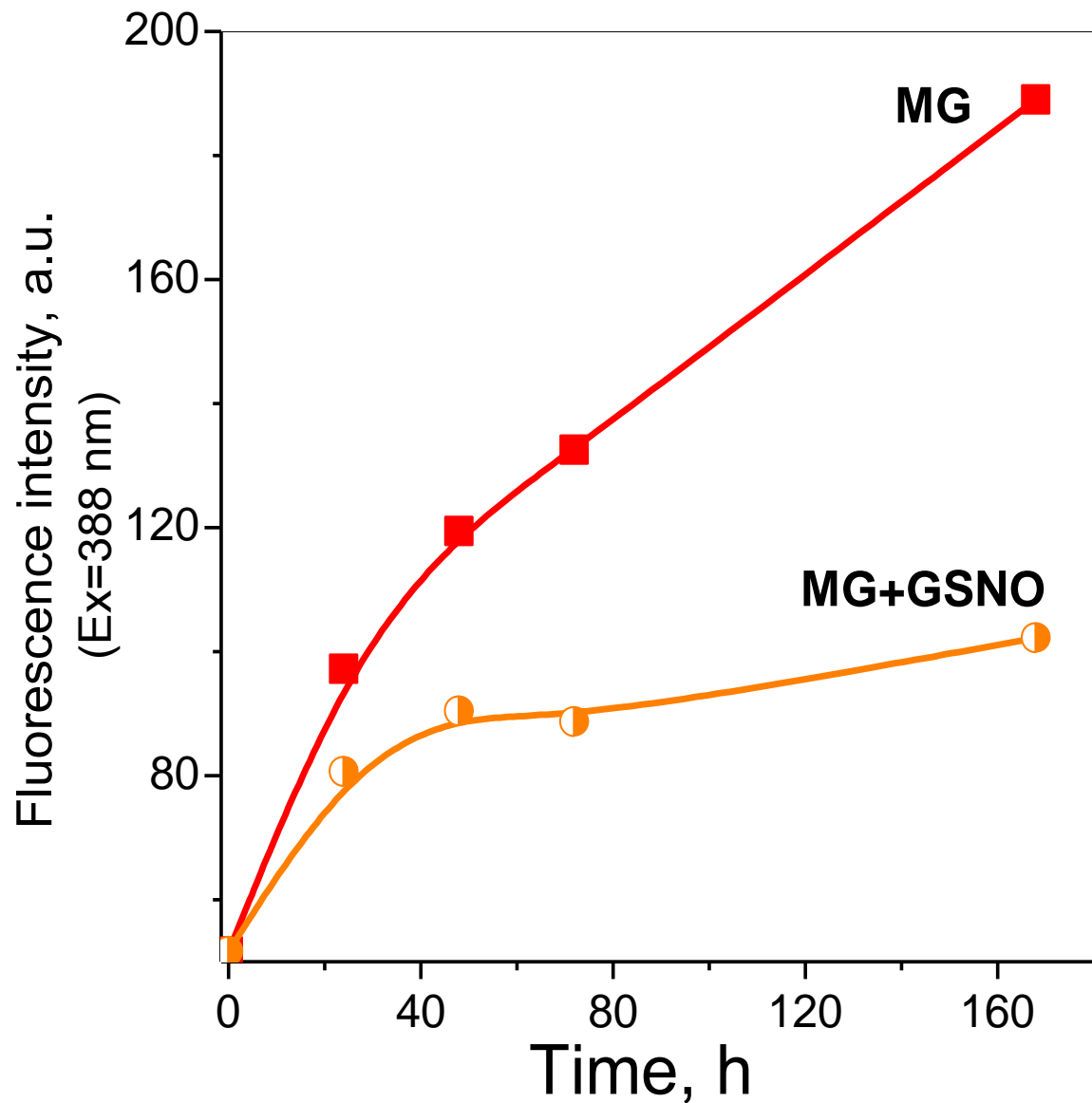
**Константин КЛЮЕВ**

**Валентина БЛИНДАРЬ**

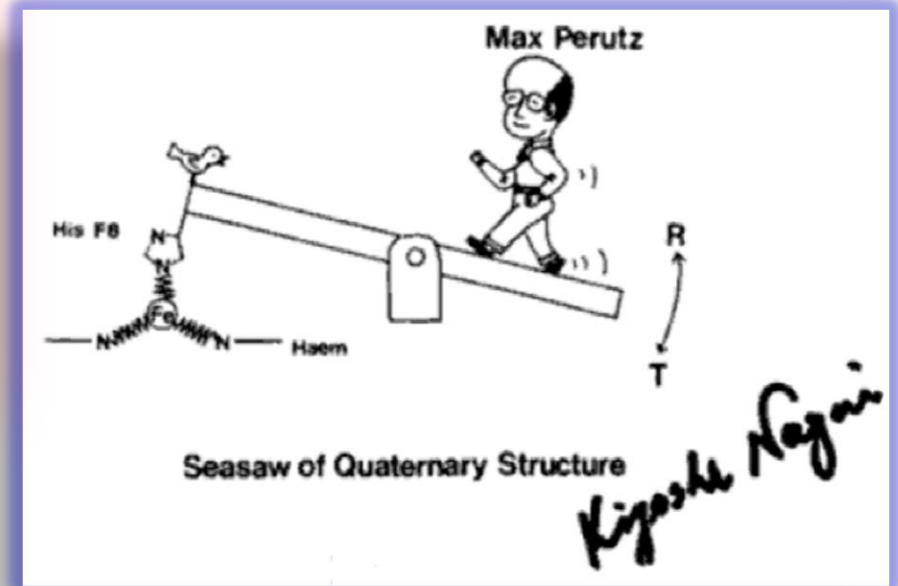
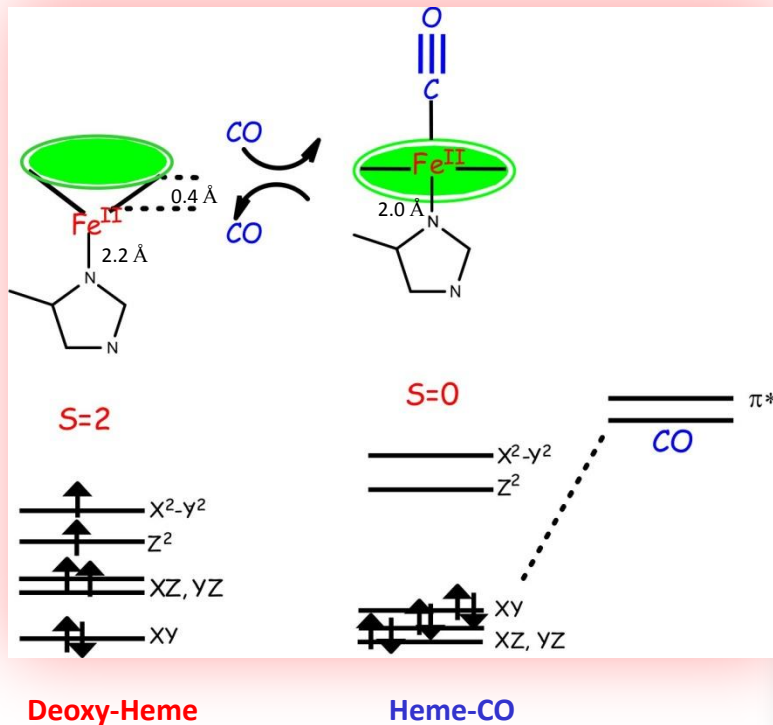
**Спасибо за внимание !**



# Влияние GSNO на накопление флуоресцирующих продуктов гликирования гемоглобина

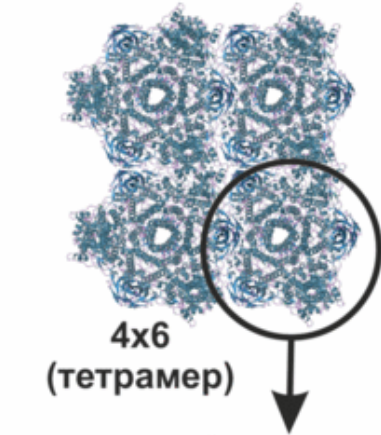


# Stereoelectronic Trigger for Allostery

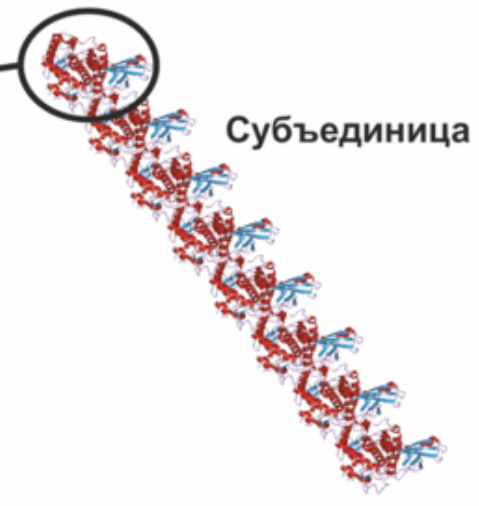
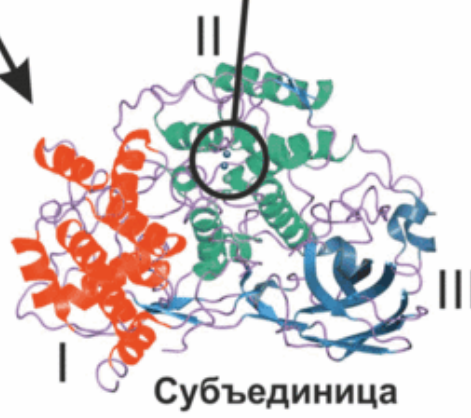
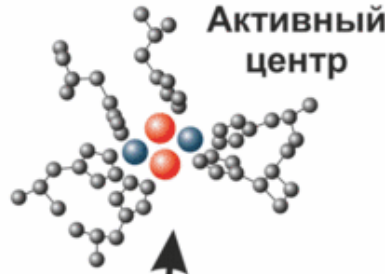
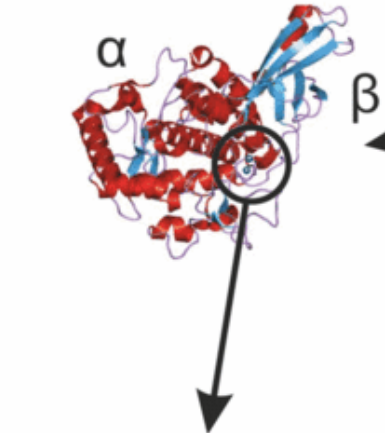


**Max Perutz** "Science is not a quiet life: Unravelling the atomic mechanism of haemoglobin". World Scientific Pub. Co. Inc., **1997**, p. 168.

# Гемоцианин членистоногих



## Функциональный элемент субъединицы



# Гемоцианин моллюсков

# Жак-Луи СОРЕ (1827 - 1890) в 1883 г. описал полосу сильного поглощения спектра крови в ультрафиолетовой области (~400 нм). Впоследствии было показано, что полоса связана с порфиринами и названа его именем.

## COMPTES RENDUS HEBDOMADAIRES DES SÉANCES DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES

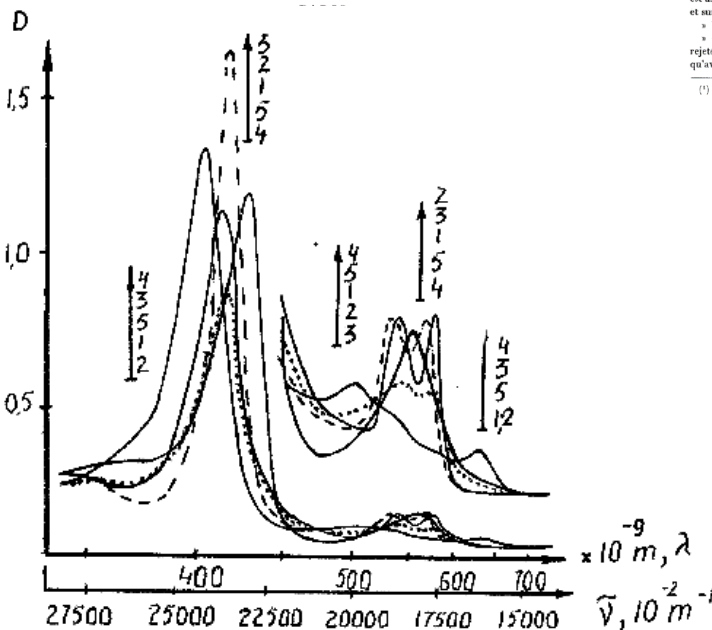
CONFORMÉMENT À UNE DÉCISION DE L'ACADÉMIE

Le 26e de et Juillet 1883.

PAR MM. LES SECRÉTAIRES PÉRENNELS.

TOME QUATRE-VINGT-DIX-SEPTIÈME

JULIET - DÉCEMBRE 1883.



(1269)  
moyenne de 1° pour une différence d'altitude de 130° à 140° dans les couches inférieures de l'atmosphère.

« D'une manière générale, d'après les relevés horaires des thermomètres enregistreurs qui servaient à ces observations, la température décroît plus rapidement dans la journée que dans la nuit. En un mot, la différence de température des stations considérées est plus grande dans le jour que dans la nuit, et cela dans la proportion de 1 à 2.

« Nous arrêtons ici la nomenclature des documents et des principaux résultats qui suffisent déjà, nous le pensons, pour affirmer le caractère spécial du climat des prairies du cap Horn.

« Les chiffres ou les conclusions qu'il nous serait possible d'énoncer encore n'offriraient aucun intérêt dans l'état actuel de nos documents, dont le classement et l'étude, au lendemain du retour, sont encore à l'état d'ébauche. »

### MEMOIRES PRÉSENTÉS.

ANALYSE SPECTRALE. — Sur le spectre d'absorption du sang dans la partie violette et ultra-violette. Note de M. J.-L. SORE.

(Commissaires : MM. Fizeau, Edm. Becquerel, Cornu.)

« J'ai précédemment signalé la bande d'absorption que le sang dilué donne dans le violet du spectre (\*). La photographie à la lumière solaire reproduit très bien cette bande : j'ai l'honneur d'en présenter à l'Académie quelques épreuves, obtenues en employant un prisme de spath d'Islande et des lentilles achromatiques quartz et spath-fluor de M. Cornu.

« Avec le sang dilué au  $\frac{1}{100}$ , sous une épaisseur de  $10^m$ , cette bande est très distincte; elle occupe à peu près la moitié de l'intervalle compris entre G et H, son centre tombant sur A; l'ultra-violet est transmis. Avec le sang au  $\frac{1}{10}$ , elle remplit tout l'espace entre G et H; la région au delà de H est assombrie. Avec le sang au  $\frac{1}{100}$ , elle déborde du côté de G, d'une part, et surtout de H d'autre part; tout l'ultra-violet est très assombri.

« Il y a, du reste, des différences notables suivant les échantillons.

« Quand le sang est traité à l'oxyde de carbone, la bande est légèrement rejetée du côté le moins réfrangible, et l'ultra-violet est moins assombri qu'avec le sang oxygéné à dilution égale.

(\*) Archives des Sciences physiques et naturelles de Genève, t. LXXI, p. 3471, 1876.

(1270)  
« Si l'on veut étudier l'absorption des rayons plus réfringibles que ceux du Soleil, il convient d'opérer avec la lumière de l'émission, en employant le spectre à raies fluorescentes et l'appareil à épaisseur variable précédemment décrit. On reconnaît ainsi, avec de grandes différences numériques suivant les échantillons, que la bande du violet, s'étendant dans l'ultra-violet, se manifeste parce que la raie du magnésium  $\lambda = 383$  (près de L) disparaît avant la raie  $\sigma$  du cadmium, à laquelle correspond un maximum de transmission. Au delà, on remarque deux nouvelles bandes d'absorption, dont l'une, tombant sur Cd 12, est probablement due à l'hémoglobine, tandis que l'autre, tombant sur Cd 17, est évidemment celle de la sérine. Le maximum de transparence qui sépare ces deux bandes coïncide sensiblement avec la raie du magnésium  $\lambda = 309$ ; le maximum suivant tombe sur Cd 18, puis l'absorption augmente graduellement jusqu'à l'extrémité du spectre.

« Voici, comme exemple, les chiffres qui ont été obtenus dans l'une des séries d'observations où l'on a employé du sang de bœuf défilé et dilué au  $\frac{1}{10}$ ; ces nombres indiquent les épaisseurs de liquide qui interceptent les diverses raies.

Raie.	Épaisseur.	Raie.	Épaisseur.
Mg ( $\lambda = 383$ )	3,71	Zn $\sigma$	1,7
Cd $\rho$	5,7	Cd $\sigma$	0,8
H $\beta$	4,1	H $\gamma$	0,7
H $\delta$	7,3	H $\epsilon$	0,25
Mg ( $\lambda = 309$ )	5,11	H $\zeta$	0,1
Cd 12	4,65	Zn $\sigma$	0,65
Mg ( $\lambda = 279$ )	3,6	H $\eta$	0,05
Cd 17	5,7	H $\theta$	0,05
H $\delta$	3,57		

« Lorsqu'on opère avec du sang traité à l'oxyde de carbone, les résultats sont peu modifiés; la différence la plus saillante est que la raie du magnésium  $\lambda = 383$  est plus facilement transmise, ce qui s'accorde bien avec le déplacement de la bande du violet que nous avons déjà mentionné; la bande d'absorption suivante est aussi légèrement rejetée du côté le moins réfrangible. »

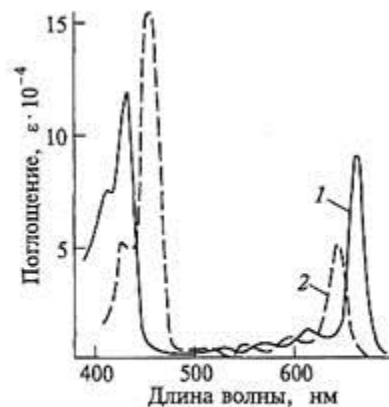
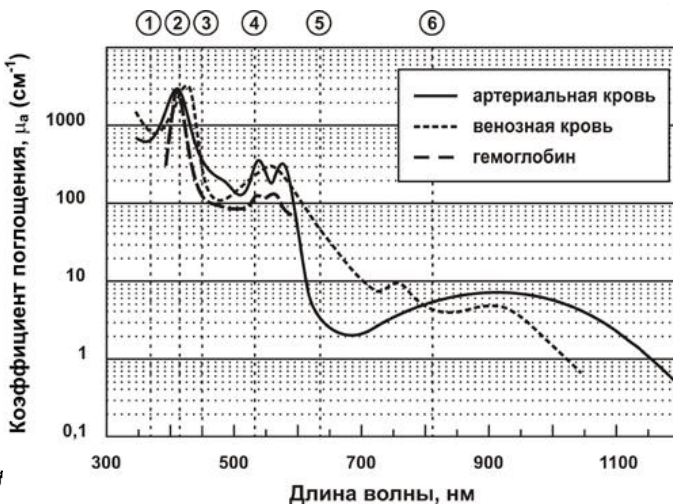
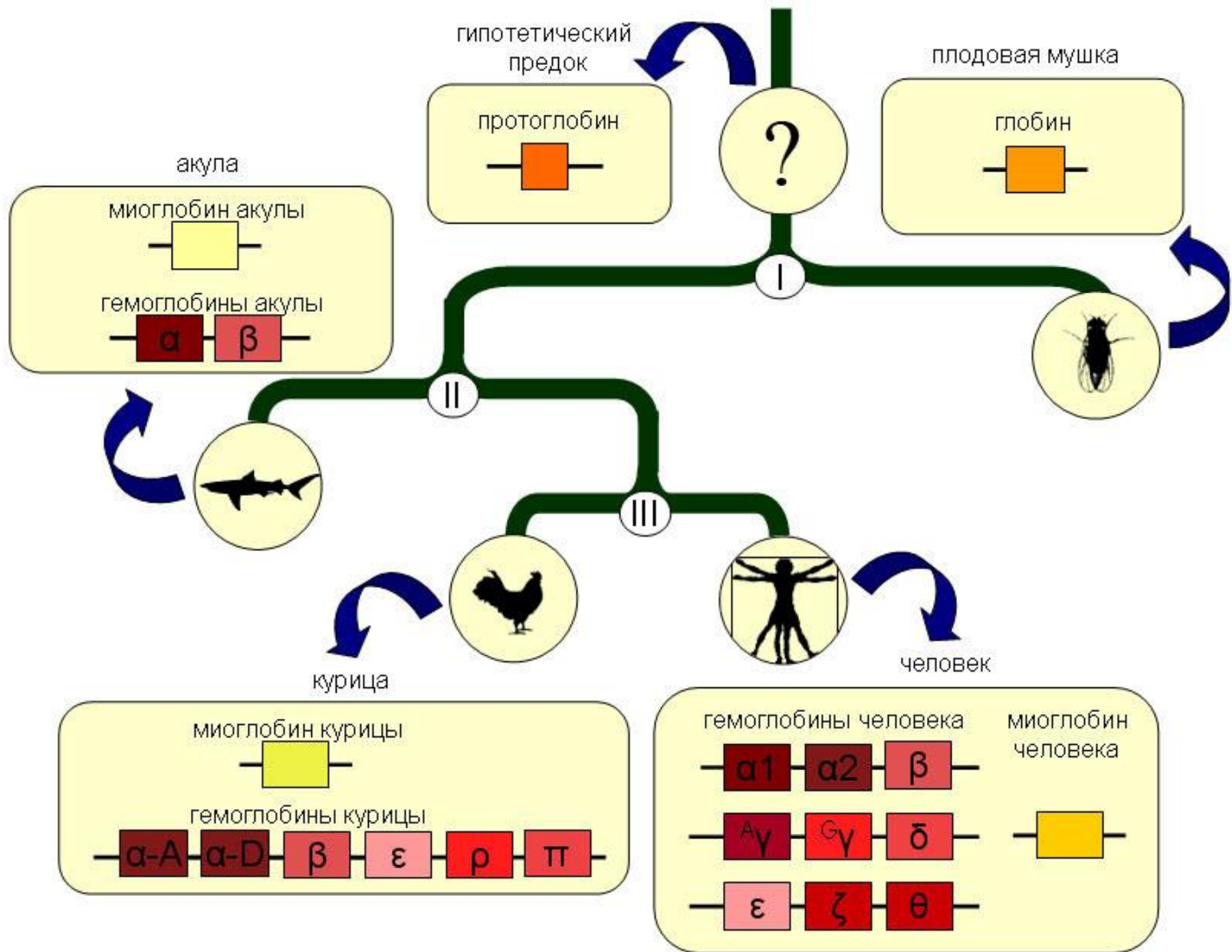


Рис. 3.10. Спектры поглощения хлорофиллов а (1) и б (2): — удельный коэффициент экстинкции





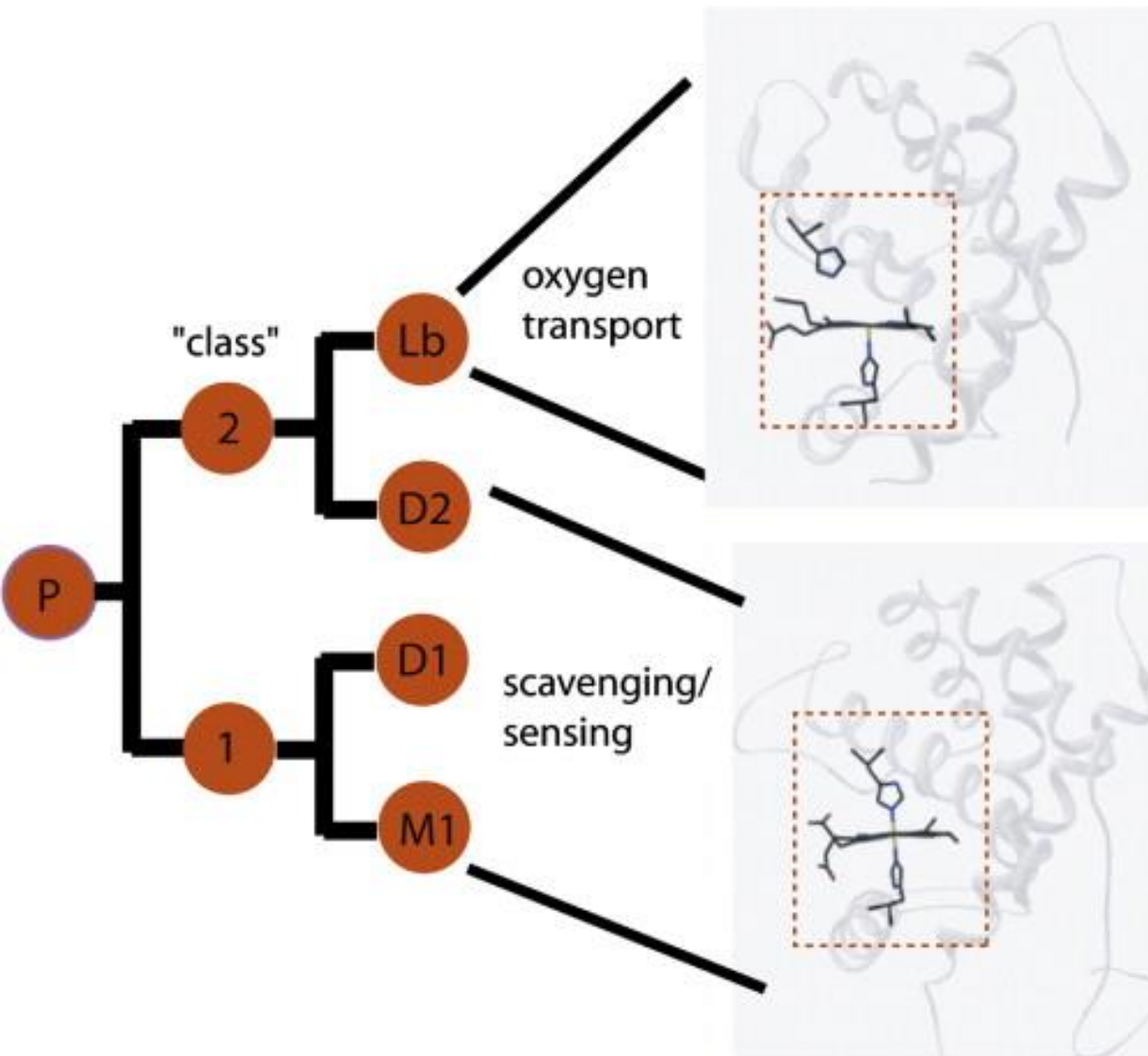
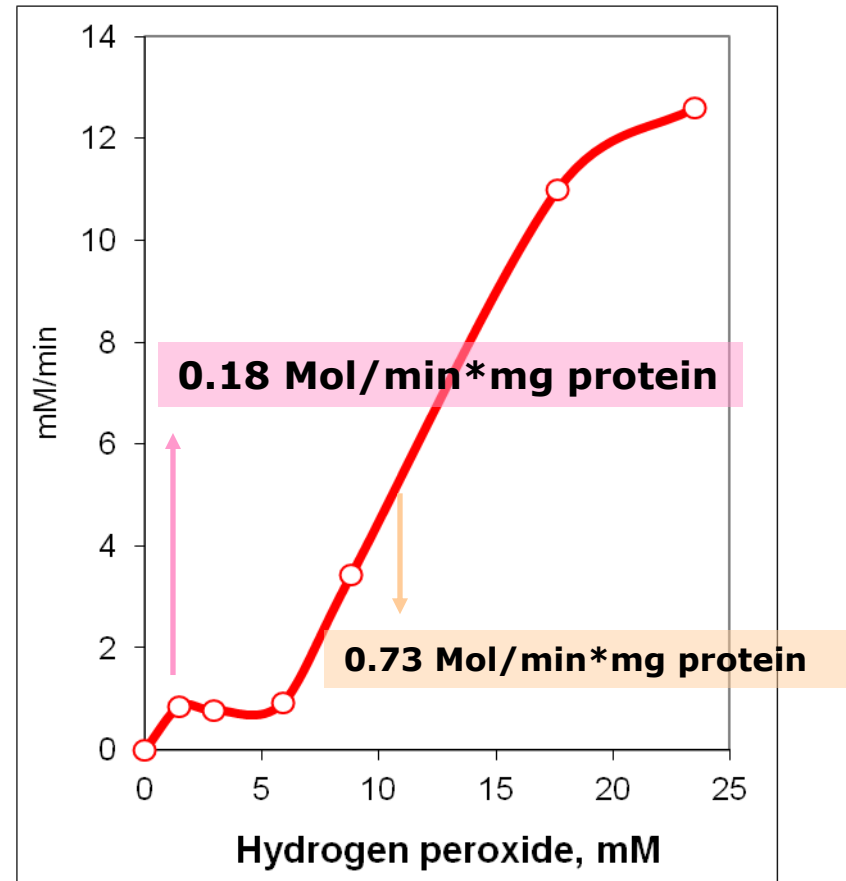
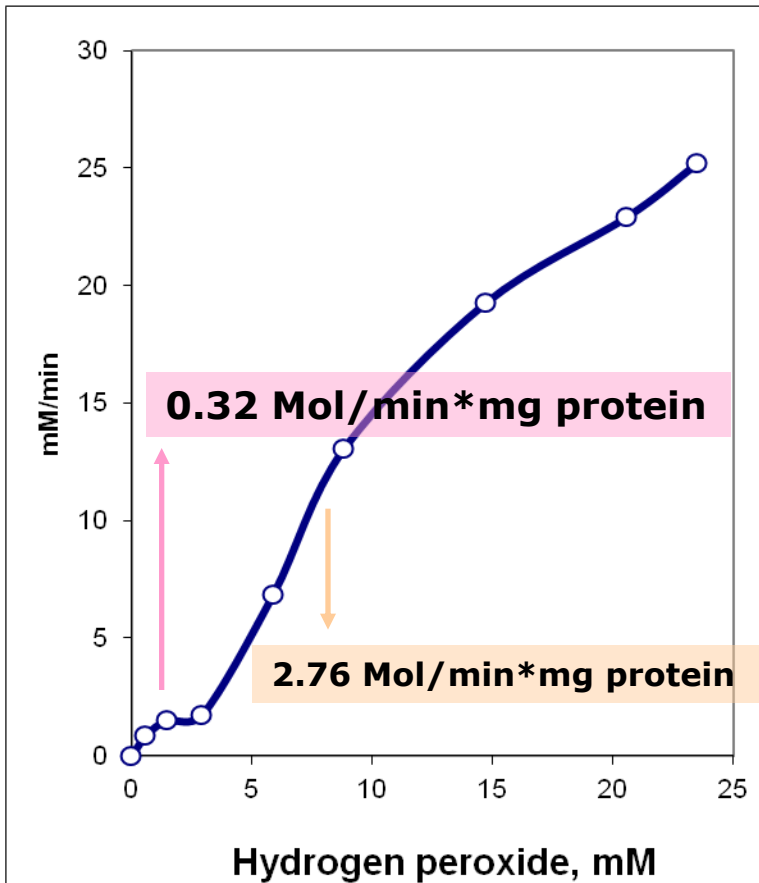
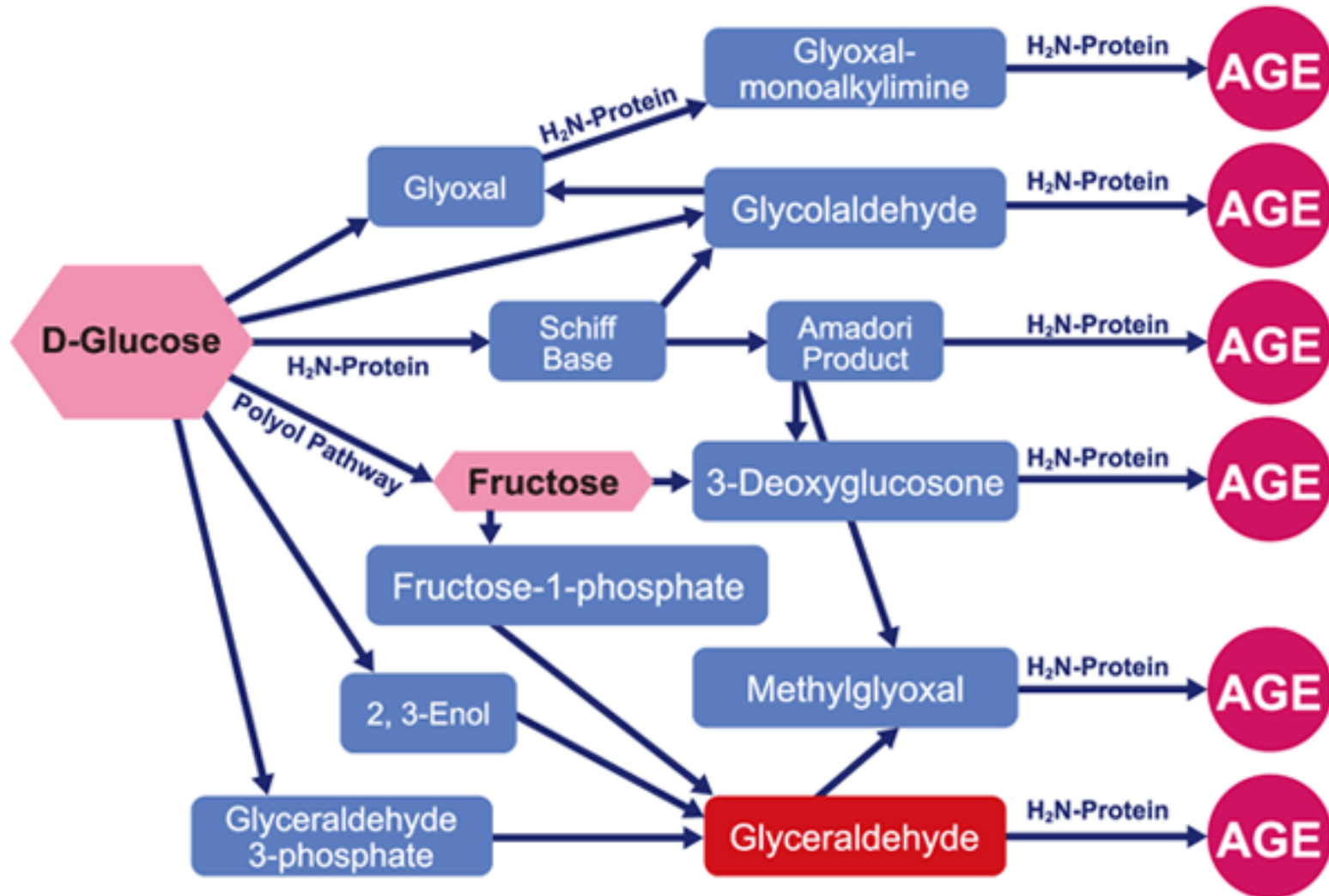


Схема эволюции растительных Hb. Два класса растительных Hb идут с разделения однодольных (M) и двудольных (D) от предковых (P). Транспортеры  $O_2$  (легоглобины, Lb) произошли от 2-го класса двудольных Hb у бобовых (D2). Lb пентакоординатны, в то время, как связывающие/сенсорные Hb (D2, D1, M1) – гексакоординатны.

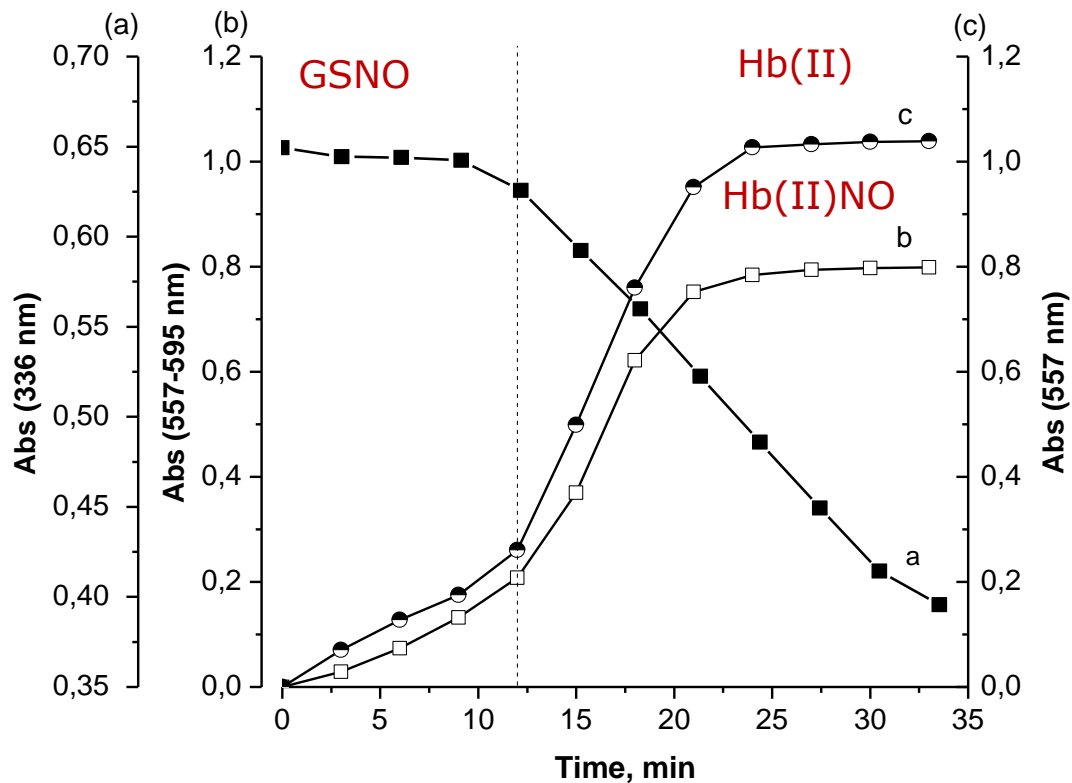
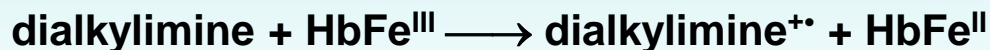
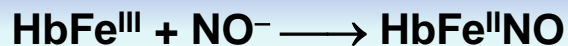
# Destruction of hydrogen peroxide by glycated recombinant Lb from *E. coli* cells



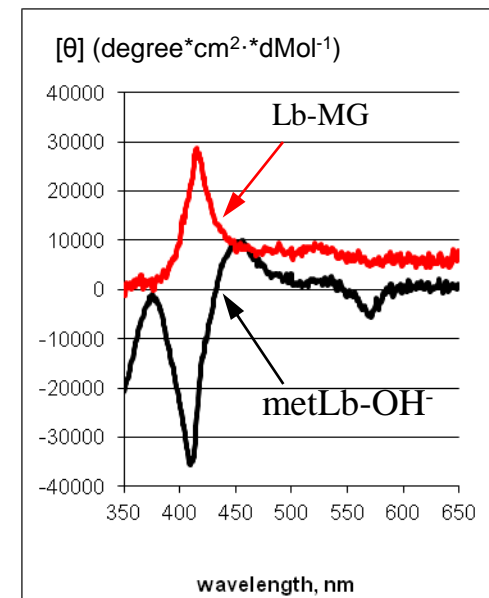
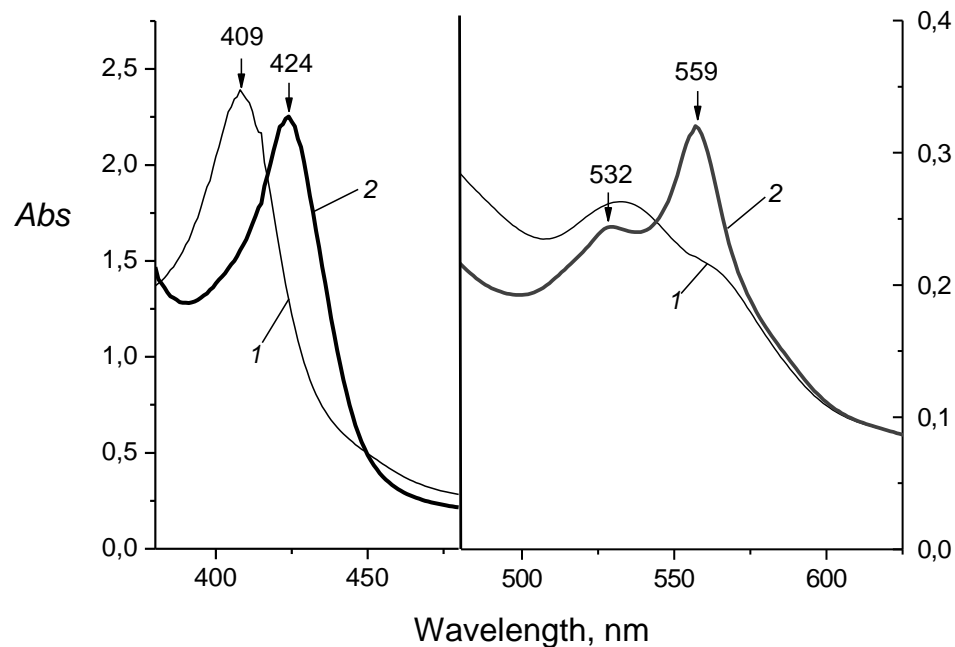
# От гипергликемии к карбонильному стрессу



# Восстановление и нитрозилирование metHb в системе Lys-MG-GSNO в аэробных условиях

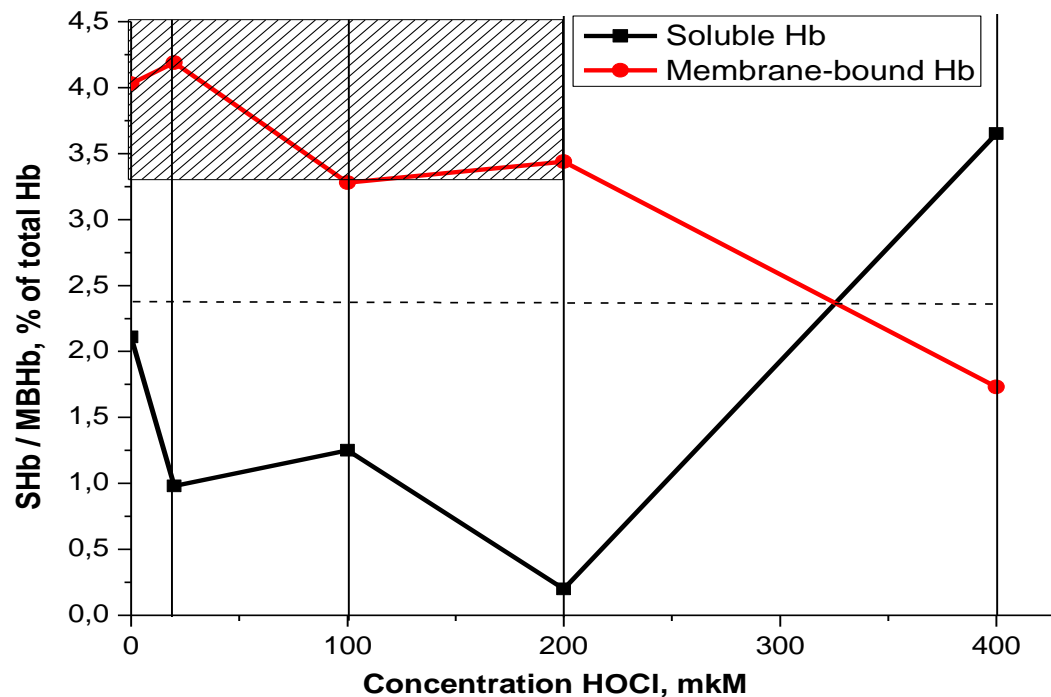


# Absorption and CD spectra of the native Lb and Lb glycated with methylglyoxal

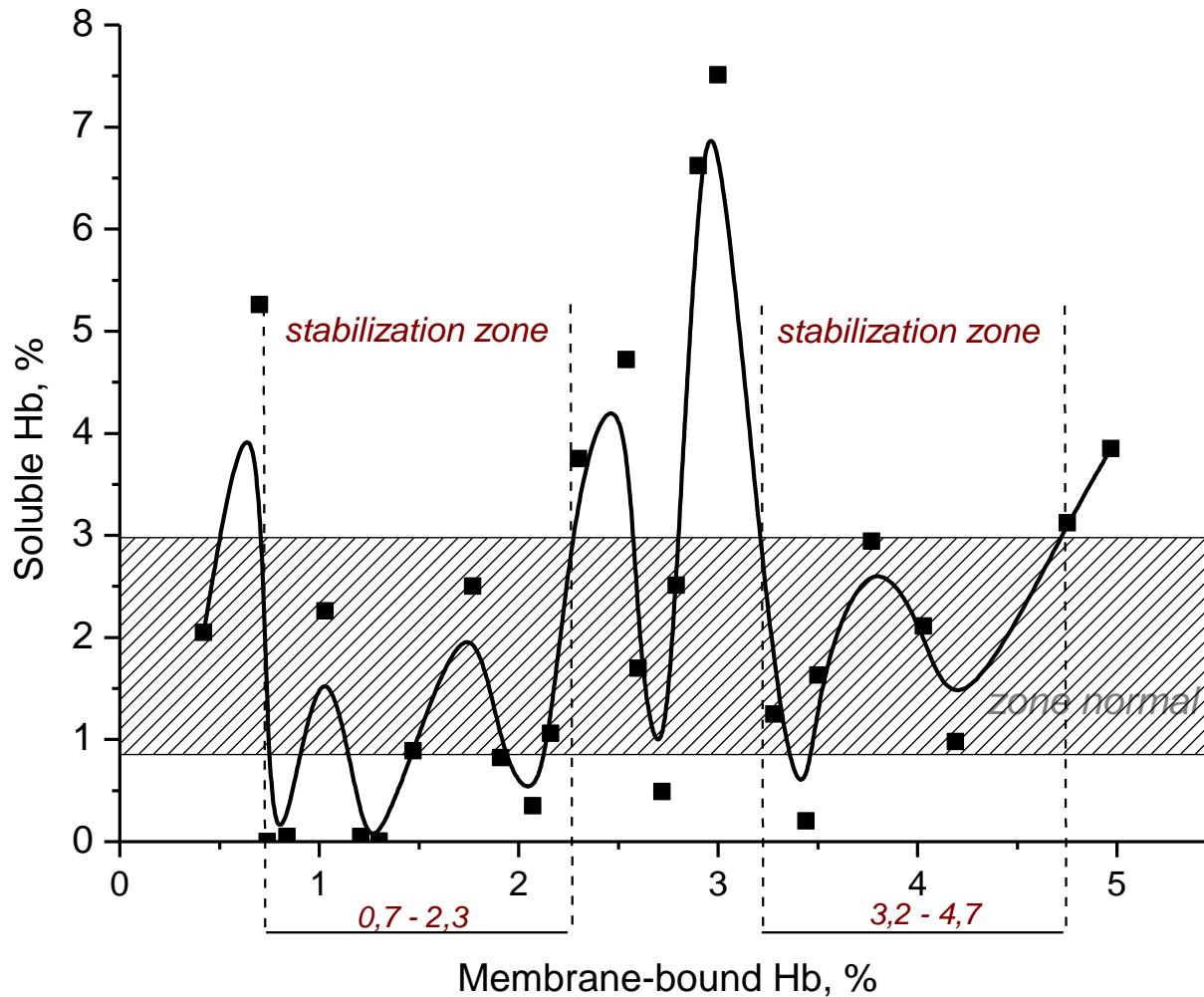


1 – spectra of oxidized Lb;  
2 – spectra of reduced Lb-MG

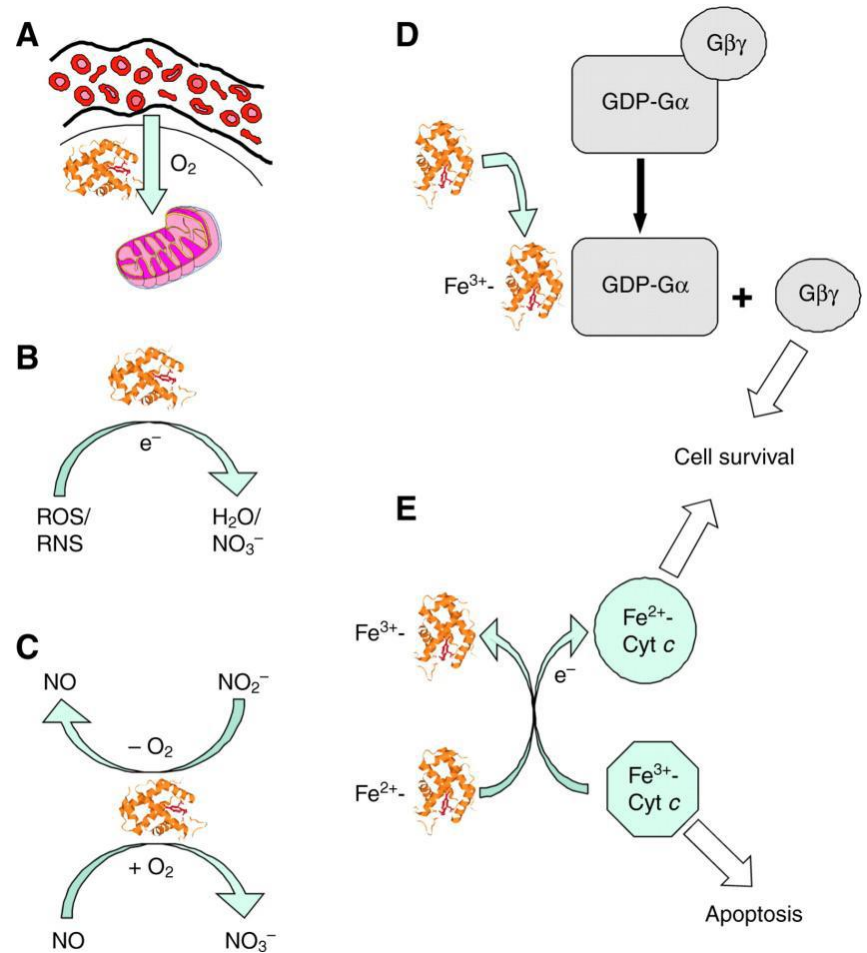
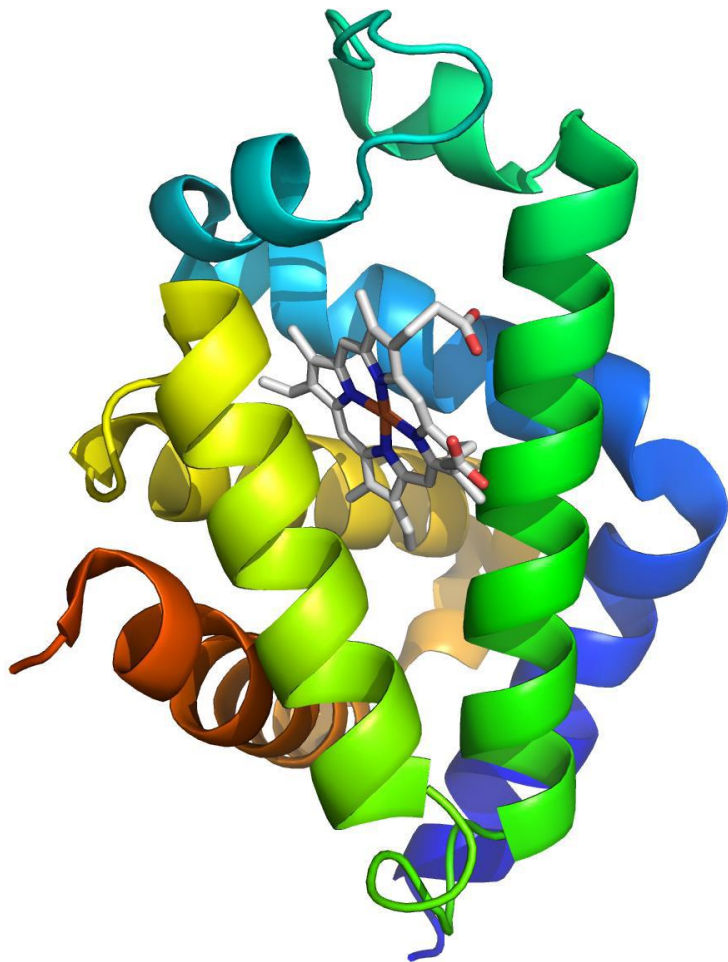
# Корреляция между уровнем МВНб и устойчивостью эритроцитов при действии НОСІ



# Зависимость устойчивости эритроцитов от уровня МВНб



# Возможные функции нейроглобина





## RADIOMETER ABL800 FLEX

ABL800 F  
 РАПОРТ ПАЦИЕНТА Шрифт: S \*95UL СЯ.35 12.04.2019  
 Проба # 14308

### Идентификация

ID пациента: 3268  
 Фамилия пациента: Ташунов  
 Имя пациента: Алексей  
 Тип пробы: Артериальная  
 T: 37,0 °C  
 PCO2(i): 21,0 %

### pH/Газы крови

Вено: 743 mmHg  
 pH: 7,508  
 pCO2: 25,8 mmHg  
 pO2: 54,1 mmHg

### Оксиметрия

sHb: 156 g/l  
 sO2: 92,4 %  
 FCO2Hb: 90,9 %  
 FCO2hb: 0,8 %  
 FHHb: 7,8 %  
 FMetHb: 0,7 %  
 Hct.c: 47,7 %

### Электролиты

sK+: 4,0 mmol/L  
 sNa+: 130 mmol/L  
 sCa2+: 0,80 mmol/L  
 sCa2+ (i.c): 0,85 mmol/L  
 sCl-: 96 mmol/L  
 Состояние: 17,9 mmol/L

### Метаболиты

sGlucose: 0,4 mmol/L  
 sLac: 1,8 mmol/L  
 sBil: 3 mmol/L  
 pOspO2: 285,4 mmHg

### Параметры с температурной поправкой

pH(T): 7,505  
 pCO2(T): 25,9 mmHg  
 pO2(T): 54,1 mmHg

### Кислородный статус

sO2.c: 19,9 Vol%  
 pO2.c: 21,39 mmHg  
 sO2(a TUF02i): 29,7 mmHg

### Кислотно-щелочной статус

sBase(B),c: -0,9 mmol/L  
 sBase(E),c: -1,5 mmol/L  
 s-tCO2(P),c: 20,2 mmol/L  
 s-tCO2(P),c: 23,6 mmol/L  
 sCO2(B),c: 38,2 Vol%  
 sHug(T),c: 23,3 %

### Примечания

c: Расчетные значения  
 e: Расчетные значения

Напечатано: 10:22:15 28.04.2019

## RADIOMETER ABL800 FLEX

ABL800 F  
 РАПОРТ ПАЦИЕНТА Шрифт: S \*95UL СЯ.35 12.04.2019  
 Проба # 14308

### Идентификация

ID пациента: 13266  
 Фамилия пациента: Ташунов  
 Имя пациента: Алексей  
 Тип пробы: Артериальная  
 T: 37,0 °C  
 PCO2(i): 21,0 %

### pH/Газы крови

Вено: 748 mmHg  
 pH: 7,484  
 pCO2: 29,1 mmHg  
 pO2: 61,2 mmHg

### Оксиметрия

sHb: 180 g/l  
 sO2: 84,6 %  
 FCO2Hb: 93,2 %  
 FCO2hb: 0,7 %  
 FHHb: 5,3 %  
 FMeHb: 0,6 %  
 Hct.c: 48,9 %

### Электролиты

sK+: 4,5 mmol/L  
 sNa+: 127 mmol/L  
 sCa2+: 1,10 mmol/L  
 sCa2+ (i.c): 1,15 mmol/L  
 sCl-: 87 mmol/L  
 Состояние: 12,9 mmol/L

### Метаболиты

sGlucose: 0,3 mmol/L  
 sLac: 1,7 mmol/L  
 sBil: 1,6 mmol/L  
 pOspO2: 280,9 mmHg

### Параметры с температурной поправкой

pH(T): 7,484  
 pCO2(T): 29,1 mmHg  
 pO2(T): 61,2 mmHg

### Кислородный статус

sO2.c: 20,9 Vol%  
 pO2.c: 21,13 mmHg  
 sO2(a TUF02i): 29,1 mmHg

### Кислотно-щелочной статус

sBase(B),c: 0,1 mmol/L  
 sBase(E),c: -0,8 mmol/L  
 s-tCO2(P),c: 22,1 mmol/L  
 s-tCO2(P),c: 24,7 mmol/L  
 sCO2(B),c: 41,8 Vol%  
 sHug(T),c: 17,4 %

### Примечания

c: Расчетные значения  
 e: Расчетные значения

Напечатано: 10:22:24 28.04.2019