

DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2025.1.016>

HİPERHOMOSİSTEİNEMİYANIN β^0 -TALASSEMİYALI XƏSTƏLƏRDƏ İMMUN SİSTEMƏ TƏSİRİ

A.R.Dadaşova

Azərbaycan Tibb Universitetinin Biokimya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Məqalədə hiperhomosisteinemiyanın neytrofillərin aktivləşməsinə və nəticə olaraq α -defensinlərin sintezinin artmasına, həmçinin β^0 -talassemiya zamanı immunoqlobulinlərin disbalansına təsirinin öyrənilməsi məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir.

β^0 -talassemiya (böyük talassemiya) diaqnozu qoyulmuş 76 xəstənin qanı müayinə olunmuş, kontrol qrupu 20 sağlam donor təşkil etmişdir. Xəstələr iki qrupa bölünmüşdür: splenektomiya edilməmiş və splenektomiya edilmiş xəstələr (müvafiq olaraq 41 və 35 nəfər). Biokimyəvi göstəricilərdən qanda ferritin, hemoqlobin, plazma dəmiri və bilirubin fraksiyaları səviyyələri həmçinin qaraciyər funksiyasını əks etdirən parametrlərin, ALT, AST, qələvi fosfataza və qamma-glütamiltransferazanın konsentrasiyaları müəyyən edilmişdir. Defenzin konsentrasiyası ELISA metodu ilə təyin olunmuşdur. İmmunoqlobulin A, M, G immune göstəriciləri Mancini metodu ilə, homosistein konsentrasiyaları isə kimyəvi luminesent üsulu ilə müəyyən olunmuşdur.

Tədqiqat göstərmişdir ki, β^0 -talassemiya xəstələrinin qanında həm biokimyəvi, həm də immunoloji göstəricilərdə əhəmiyyətli dəyişikliklər baş verir. Dəmir mübadiləsi göstəricilərində (ferritin və serum dəmirinin artımı) dəyişikliklər müəyyən edilmişdir. Bilirubin mübadiləsinin pozulması daha çox ikinci qrup xəstələrdə müşahidə olunmuşdur. Bununla yanaşı, β^0 -talassemiya xəstələrdə immunoqlobulinlərin (IgA və IgG artmış, IgM isə norma daxilində qalmışdır) disbalansı şəklində ifadə olunan immun sistemin aktivləşmə əlamətləri qeyd edilmişdir. Qan serumunda homosisteinin qatılığının artması hər iki qrup xəstədə α -defensinlərin səviyyəsinin artımı ilə müşayiət edilmişdir.

Beləliklə, β^0 -talassemiya xəstələrdə hiperhomosisteinemiyanın immun sistem hüceyrələrinin əlavə aktivləşməsinə səbəb ola biləcəyi ehtimal edilə bilər.

Açar sözlər: immunitet, homosistein, defensin, β^0 -talassemiya, immunoqlobulinlər

Ключевые слова: иммунитет, гомоцистеин, дефензин, β^0 -талассемия, иммуноглобулины

Key words: immunity, homocysteine, defensin, β^0 -thalassemia, immunoglobulins

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ У БОЛЬНЫХ β^0 -ТАЛАССЕМИЕЙ

А.Р.Дадашова

Кафедра биохимии Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью изучения влияния гипергомоцистеинемии на активацию нейтрофилов и, как следствие, продукцию α -дефензинов, а также на дисбаланс иммуноглобулинов при β^0 -талассемии.

Была исследована кровь 76 больных с β^0 -талассемией (thalassemia major), контрольную группу составляли 20 здоровых доноров. Определяли уровень ферритина, гемоглобина, сывороточного железа, фракции билирубина (реакцией с диазотированной сульфаминовой кислотой). Определялись концентрации параметров, определяющих функцию печени: АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы.

При исследовании были обнаружены изменения со стороны показателей железа (увеличение ферритина и сывороточного железа). Нарушения билирубинового обмена наиболее заметны во второй группе больных.

Исследование показало, что у больных с β^0 -талассемией имеют место признаки активации иммунной системы, выражающиеся в дисбалансе иммуноглобулинов (IgA и IgG повышался, IgM оставался в пределах нормы). Повышение количества гомоцистеина коррелировало с содержанием α -дефензинов в обеих группах больных.

Современная медицина находится в поиске новых биохимических маркеров, которые могли бы отображать риски развития и характер течения различных заболеваний, а также прогнозировать их исход в процессе лечения. В последние годы было обнаружено множество соединений, способных отражать и влиять на биохимический профиль организма [1].

Одним из таких веществ является гомоцистеин (ГЦ), продукт метаболизма незаменимой аминокислоты метионина. Гомоцистеин является субстратом для возобновления цикла метилирования, превращаясь повторно в метионин с помощью переноса из фолатов новых метильных групп. Кофакторами превращения метаболитических путей метионина в организме выступают витамины, самыми важными из которых являются фолиевая кислота, цианкобаламин, пиридоксин и рибофлавин. При недостатке фолатов нарушается процесс реметилирования гомоцистеина и происходит его накопление в организме [2].

Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием на клетку и может приводить к нарушению функциональной активности нервной, сердечно-сосудистой и иммунной систем организма. В литературе имеются данные о влиянии гомоцистеина на состояние иммунитета при наследственных заболеваниях крови [3,4].

Одним из наследственных заболеваний крови являются β^0 -талассемия. Талассемия является наследственной патологией крови и характеризуется несовершенным эритропоэзом [5]. В результате мутации генов, которые локализируются на 11 хромосоме, нарушается синтез бета-глобиновой цепи и как следствие развивается анемия, гемолиз и накапливается железо, откладывающееся в селезенке и печени. Основным способом лечения являются гемотрансфузии и хелаторная терапия, что оказывает влияние на иммунный статус организма. Перегрузка железом может оказывать эффект на иммунную систему, нарушая пролиферацию и активацию Т-, В- и НК-клеток [6].

Целью данной работы является исследование влияния гипергомоцистеинемии на активацию нейтрофилов и, как следствие, продукцию α -дефензинов, а также на

дисбаланс иммуноглобулинов при β^0 -талассемии.

Материалы и методы исследования. Была исследована кровь 76 больных с β^0 -талассемией (thalassemia major), контрольную группу составляли 20 здоровых доноров. Больных разделили на 2 группы: до и после спленэктомии (41 и 35 человек, соответственно). Из биохимических показателей определяли уровень ферритина (Набор реагентов "ИФА-ферритин"), гемоглобина (гемиглобинцианидным методом), сывороточного железа, фракции билирубина (реакцией с диазотированной сульфаминовой кислотой с последующей фотометрией по конечной точке). Кроме того, измеряли концентрации параметров, определяющих функцию печени: АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы с помощью коммерческого набора Хеликс. Концентрацию дефензина определяли методом ИФА коммерческим набором Hycult biotech.

Иммунные показатели IgA, IgM, IgG определялись методом Манчини.

Концентрации гомоцистеина определяли хемилюминесцентным методом используя Immulite 2000 System.

Было проверено, что распределение показателей в группах относится к семейству нормальных распределений. Сравнение групп было проведено с использованием t-критерия Стьюдента. Корреляционные связи изучались по формуле Пирсона. Различия между показателями групп исследования считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При исследовании как биохимических, так и иммунологических показателей в крови больных β^0 -талассемией нами были обнаружены достоверные изменения (Таблица 1). Так, уровень ферритина и сывороточного железа, увеличивался в I группе соответственно на 1,29 раза и 2,09 раза, а во II группе – в 2,38 раза и 3,26 раза, соответственно.

Известно, что ферритин также участвует в иммунных процессах и обладает как провоспалительной, так и иммуноподавляющей активностью. Так как железо и его белковые соединения имеют иммунорегуляторные свойства, избыток железа может неблагоприятно влиять на иммунный баланс. Вместе с тем, высокое содержание ферритина в плазме крови больных талассемией может вызвать образование антиферритиновых антител [7,8].

В результате проведенного исследования установлено, что у больных β^0 -талассемией имеют место признаки активации иммунной системы. Это выражается в повышении содержания IgG по сравнению с контрольной группой здоровых доноров. Во второй группе уровень IgG составил $18,3 \pm 0,7$ г/л, а в первой – $16,2 \pm 0,4$ г/л при контроле $14,40 \pm 0,21$ г/л.

Наряду с этим выявлено достоверное снижение значения IgA. При контрольных значениях $1,84 \pm 0,05$ г/л в первой и второй группах отмечалось $2,1 \pm 0,07$ г/л и $2,4 \pm 0,05$ г/л, соответственно.

Что касается показателей функции печени, просматривается увеличение щелочной фосфатазы во второй группе $276,2 \pm 4,5$ Ед/л при контроле $242,7 \pm 3,4$ Ед/л. В этой же группе было обнаружено повышение АЛТ – в 2,27 раза, а АСТ в 1,81 раза, что указывает на повреждения гепатоцитов (Таблица 1).

В норме уровень ГЦ в плазме крови не превышает 15-20 мкМ/л, но в условиях нарушения метаболизма ГЦ наблюдается гипергомоцистеинемия, характеризующаяся повышением его уровня до 100-500 мкМ/л и

выше. Так, в нашем исследовании содержание гомоцистеина составляло 26 мкМ/л в первой группе и во второй группе 35,3 мкМ/л по сравнению с контролем (14,8 мкМ/л). При этом увеличение концентрации ГЦ в плазме крови может быть как причиной, так и следствием патологических состояний (Таблица 2). Патологическое накопление ГЦ чаще развивается на фоне генетически детерминированных дефектов ферментов фолатного цикла либо недостатка витаминов группы В и фолиевой кислоты, наблюдаемых при данной патологии [9].

В печени ГЦ реметируется при участии 2 ферментов: бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы – в качестве донора метильной группы в этом случае выступает бетаин (триметилглицин) и метионинсинтетазы – данная реакция невозможна при недостатке витамина В₁₂, представляющего собой кофермент метионинсинтетазы. Донором метильной группы для метилкобаламина выступает N⁵-метил-тетрагидрофолиевая кислота (N⁵-метил-ТНФ), которая, в свою очередь, получает метильную группу у серина.

Таблица 1. Биохимические параметры у больных с β^0 -талассемией

Группы пациентов Параметры	Контроль n=20	I группа n=41	II группа n=35
Связанный билирубин (мкмоль/л)	$2,42 \pm 0,15$	$2,95 \pm 0,23^*$	$4,8 \pm 0,37^*$
Свободный билирубин (мкмоль/л)	$12,74 \pm 0,62$	$14,5 \pm 0,78^*$	$17,1 \pm 0,92^*$
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	$242,7 \pm 3,4$	$247,8 \pm 3,7$	$276,2 \pm 4,5$
Гемоглобин НВ (г/л)	$108,2 \pm 1,2$	$101,2 \pm 2,4$	$76,1 \pm 0,92$
Сывороточное железо (Е/л)	$17,95 \pm 0,38$	$37,5 \pm 0,13$	$58,5 \pm 7,1$
Ферритин (нг/мл)	1625 ± 114	2104 ± 117	3865 ± 305
АЛТ (Ед/л)	$0,51 \pm 0,03$	$1,4 \pm 0,2^*$	$1,16 \pm 0,07^*$
АСТ (Ед/л)	$0,42 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,07^*$	$0,76 \pm 0,004^*$

Примечание: I группа – больные с β^0 -талассемией без проведения спленектомии; II группа – больные с β^0 -талассемией после проведения спленектомии; * - достоверные различия при сравнении с контрольной группой

Таблица 2. Иммунологические показатели в группах больных β^0 -талассемией

Параметры \ Группы	Контроль n=20	I группа n=41	II группа n=35
α -дефензины (нг/мл)	102 $\pm$ 0,7	524,0 $\pm$ 7,07*	1582 $\pm$ 142,2*
IgA (г/л)	1,84 $\pm$ 0,05	2,1 $\pm$ 0,07	2,4 $\pm$ 0,05
IgM (г/л)	2,41 $\pm$ 0,07	2,31 $\pm$ 0,03	2,42 $\pm$ 0,04
IgG (г/л)	14,40 $\pm$ 0,21	16,2 $\pm$ 0,4	18,3 $\pm$ 0,7
Гомоцистеин (мкмоль/л)	14,8 $\pm$ 0,34	26,0 $\pm$ 2,3*	35,3 $\pm$ 4,0*

Примечание: I группа – больные с β^0 -талассемией без проведения спленэктомии; II группа – больные с β^0 -талассемией после проведения спленэктомии; * – достоверные различия при сравнении с контрольной группой.

При перегрузке печени может нарушаться метаболизм ГЦ, в результате чего наблюдается заметное увеличение его концентрация в крови в группе больных после спленэктомии [10].

Известно, что α -дефензины синтезируются в нейтрофилах и в меньшей степени в других иммунокомпетентных клетках. Они находятся внутриклеточно в гранулах и высвобождаются путем дегрануляции в очаге воспаления [11].

При изучении количества α -дефензинов в группе больных до спленэктомии средний показатель составлял 524,0 $\pm$ 7,07 нг/мл. В группе больных после спленэктомии уровень дефензина составил 1582 $\pm$ 142,2 нг/мл, что в 15,5 раза выше по сравнению с контролем (102 $\pm$ 0,7 нг/мл). Уровень α -дефензина повышался в зависимости от состояния печени и активацией нейтрофилов, он коррелировал со значениями гомоцистеина $r=+0,415$ ($p < 0,05$).

Подобные нарушения функционирования иммунной системы могут быть ассоциированы с гипергомоцистеинемией и могут привести к развитию иммунопатологических

синдромов [12].

Известно, что ГЦ усиливает адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке, вызывает активацию, дифференциацию и апоптоз Т-лимфоцитов, усиливает продукцию активных форм кислорода (АФК) в тромбоцитах, стимулирует сборку и активацию NADPH-оксидазы в нейтрофилах и моноцитах. Нейтрофилы являются основными клетками-эффекторами воспалительной защитной реакции организма человека [13].

Эти факты свидетельствуют о том, что ГЦ направленно стимулирует цитотоксичность данных клеток [14].

В литературе имеются данные о том, что при гипергомоцистеинемии наблюдалось увеличение концентрации как кателицидинов, так и α -дефензинов, что свидетельствует о повреждающем действии высоких концентраций аминокислот и, как следствие, активации процессов воспаления в организме [15].

Таким образом, возможно предположить, что гипергомоцистеинемия может вызывать дополнительную активацию клеток иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rahimova R.R. Determination of neurodegenerative markers in the blood serum of patients with autoimmune thyroiditis// *Azerbaijan Medical Journal*, 2022, No1, p.75-80. DOI:10.34921/amj.2022.1.012
2. Ларина Т.Н., Супрун С.В. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018; 1(70): 113-120. [Larina TN, Suprun SV. Folate cycle: pathogenetic mechanisms of pregnancy complications (literature review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2018; 1(70): 113-120. (In Russ.)]

3. Adebukola K.O., Titilope A.A., Alani S.A. Elevated homocysteine and crises state in patients with sickle cell anemia: A comparative study // *Journal of Clinical sciences*. 2022; 19: 80-85. DOI: 10.4103/jcls.jcls_33_22.
4. Uche E., Adelekan O., Akinbami A., Osunkalu V. Serum homocysteine and disease severity in sickle cell anemia patients in Lagos // *Journal of Blood Medicine*. 2019; 2019(10): 127—134. DOI: <https://doi.org/10.2147/JBM.S198316>.
5. Efendiyev A.M., Azizova G.I., Dadashova A.R. Investigation of Some Endogenous Antimicrobial Peptides in Thalassemia // *Thalassemia Reports*. 2018; 8(2):7744. <https://doi.org/10.4081/thal.2018.7744>
6. Глазанова Т.В., Шилова Е.Р., Чечеткин А.В., Бубнова Л.Н. Воздействие трансфузий компонентов крови на иммунную систему реципиента // *Медицинская иммунология*. 2021; 23(6): 1307-1318. [Glazanova TV, Shilova ER, Chechetkin AV, Bubnova LN. Impact of transfusions of blood components on the immune system of the recipient// *Medical Immunology (Russia)*. 2021; 23(6): 1307-1318. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.15789/10.15789/1563-0625-IOT-2372>.
7. Рахманова У.У., Сулейманова Д.Н., Юсупова И.А. Взаимосвязь ферритина, интерлейкина-2 и -6 с показателями общей заболеваемости у больных бета-талассемией// *Медицинские новости*. 2020; 7: 86-88. [Rakhmanova UU, Suleymanova DN, Yusupova IA. Interrelation of ferritin, interleukin-2 and -6 with indicators of general morbidity in patients with beta-thalassemia // *Meditsinskie novosti*. 2020; 7: 86-88. (In Russ.)].
8. Каледа М.И., Федоров Е.С. Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера// *Современная ревматология*. 2022; 16(2): 74-80. [Kaleda MI, Fedorov ES. Significance of hyperferritinemia as a diagnostic and prognostic biomarker // *Modern Rheumatology Journal*. 2022; 16(2): 74-80. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.14412>.
9. Wafaa R.M., Rafah A.M., Amina S.J. Evaluation of vitamins (B₆, B₁₂, B₉) and some biochemical parameters in thalassemic children // *Al-Ma'mon College Journal*. 2013; 21: 262-276.
10. Андрианова М.Ю., Ройтман Е.В., Исаева А.М., Колесникова И.М., Нуреев М.В. Патогенетическое и клиническое обоснование комплексной профилактики гипергомоцистеинемии // *Российский архив внутренней медицины*. 2014; 4(18): 32-36. [Andrianova MYu, Roytman EV, Isaeva AM, Kolesnikova IM, Nureev MV. Pathogenetic and clinical substantiation of complex prevention of hyperhomocysteinemia // *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2014; 4(18): 32-36. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2014-0-4-32-38>.
11. Азимова В. Т., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестеров А.С. Эндогенные антимикробные пептиды человека // *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 1(1): 1336. [Azimova V.T., Potaturkina-Nesterova N.I., Nesterov A.S. Human endogenous antimicrobial peptides // *Modern problems of science and education*. 2015; 1(1): 1336. (In Russ.)]
12. Schroecksadel K., Frick B., Winkler C., Leblhuber F., Wirleimer B., Fuchs D. Hyperhomocysteinemia and immune activation // *Clin Chem Lab Med*. 2003 Nov; 41(11): 1438-43. DOI: 10.1515/CCLM.2003.221.
13. Rahimova R.R., Dashdamirova G.S., Shahverdiyeva I.J., Karimova I.A. Studying the activity of matrix metalloproteinases and antibodies to DNA in patients with autoimmune thyroiditis // *Kazan medical journal*. - 2023. - Vol. 104. - N. 6. - P. 851-858. doi: 10.17816/KMJ624114
14. Veeranki S, Gandhapudi SK, Tyagi SC. Interactions of hyperhomocysteinemia and T cell immunity in causation of hypertension // *Can J Physiol Pharmacol*. 2017 Mar; 95(3): 239–246. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0568.
15. Брюшкова Е.А., Владыченская Е.А., Степанова М.С., Болдырев А.А. Влияние гомоцистеина на свойства нейтрофилов, активированных in vivo // *Биохимия*. 2011; 76(4): 573-580. [Bryushkova EA, Vladychenskaya EA, Stepanova MS, Boldyrev AA. Influence of homocysteine on the properties of neutrophils activated in vivo // *Biochemistry*. 2011; 76(4): 573-580. (In Russ.)].

THE IMPACT OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON THE IMMUNE SYSTEM IN β^0 -TALASSEMIA PATIENTS

A.R.Dadashova

Azerbaijan Medical University, Department of Biochemistry, Baku, Azerbaijan

Summary. The article presents the results of a study conducted to examine the effects of hyperhomocysteinemia on neutrophil activation and, consequently, the production of α -defensins, as well as its impact on immunoglobulin imbalance in β^0 -thalassemia.

The study analyzed blood samples from 76 patients with β^0 -thalassemia (thalassemia major), with a control group comprising 20 healthy donors. The levels of ferritin, hemoglobin, serum iron, and bilirubin fractions (measured via a reaction with diazotized sulfamic acid) were determined. Additionally, concentrations of liver function parameters, including ALT, AST, alkaline phosphatase, and gamma-glutamyltransferase, were assessed.

The results revealed significant alterations in iron metabolism, characterized by increased ferritin and

serum iron levels. Disturbances in bilirubin metabolism were most pronounced in the second group of patients.

The study further demonstrated that patients with β^0 -thalassemia exhibit signs of immune system activation, reflected in an imbalance of immunoglobulins, with elevated levels of IgA and IgG, while IgM remained within the normal range. An increase in homocysteine levels was found to correlate with α -defensin content in both patient groups.

Для связи с корреспондентом:

Дадашова Арзу Рамиз кызы – Кафедра биохимии Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

E-mail: arzu26@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4666-9087>