

Сравнительная характеристика показателей гуморального иммунитета и их взаимосвязь с хелаторной терапией при талассемии

У.У. Рахманова, rahmanovaumidahon@gmail.com

Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии; 220100, Узбекистан, Хорезмская область, Ургенч, ул. Аль-Хорезмий, д. 28

Резюме

Введение. Данные о повышенной восприимчивости больных талассемией к инфекциям вызывают большой интерес к изучению различных аспектов иммунного статуса больных.

Цель. Изучить показатели гуморального звена иммунитета и их взаимосвязь с хелаторной терапией у больных талассемией.

Материалы и методы. Настоящее исследование проведено в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии с 2015 по 2020 г. Материалом исследования явилась периферическая венозная кровь больных талассемией. При определении иммунологического статуса больных β -талассемией нами были исследованы 74 школьника в возрасте 8–12 лет. Статистическая обработка клинического материала была произведена при помощи статистического пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0».

Результаты и обсуждение. Результаты изучения содержания сывороточных иммуноглобулинов в крови больных детей показали сниженный синтез IgA ($p < 0,001$). При этом уровень IgM был достоверно повышен у больных β -талассемией по сравнению с контролем ($p < 0,001$), что говорит о наличии острого воспаления в организме. Также результаты наших исследований показали, что наблюдается некоторая тенденция к повышению уровня IgG ($11,2 \pm 0,41$ г/мл в контроле против $16,13 \pm 0,58$ г/мл), наблюдалось достоверное повышение синтеза этого иммуноглобулина ($p < 0,001$), это позволяет утверждать об аутоиммунном процессе. В группе больных β -талассемией детей уровень С-реактивного белка был в 4 раза выше значений контрольной группы ($3,8 \pm 0,1$ нг/мл в контроле против $15,33 \pm 0,17$ нг/мл, $p < 0,001$). Уровень лактоферрина у больных детей был снижен в 4,2 раза по сравнению с данными контрольной группы. Наблюдается дисрегуляция факторов белков острой фазы: С-реактивного белка и лактоферрина. Для β -талассемии характерно резкое повышение уровня провоспалительных цитокинов – уровень IL-6 повышен в 2,9 раза, а уровень IL-18 – в 8,7 раза.

Выводы. Выявлена взаимосвязь между показателями иммунного статуса и показателями гемосидероза, имеется достоверная разница во всех изученных показателях, применение хелаторной терапии способствует положительной динамике.

Ключевые слова: гемотрансфузии, гемосидероз, лактоферрин, пояс талассемии, хелаторная терапия

Для цитирования: Рахманова У.У. Сравнительная характеристика показателей гуморального иммунитета и их взаимосвязь с хелаторной терапией при талассемии. *Медицинский совет*. 2022;16(19):162–166. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-162-166>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Comparative characteristics of humoral immunity indicators and their relationship with chelation therapy in thalassemia

Umida U. Rakhmanova, rahmanovaumidahon@gmail.com

Urgench Branch of Tashkent Medical Academy; 28, Al-Khorezmiy St., Urgench, Khorezm Region, 220100, Uzbekistan

Abstract

Introduction. Data on the increased susceptibility of patients with thalassemia to infections are of great interest to the study of various aspects of the immune status of patients.

Aim. The aim of the study was to study the parameters of the humoral immunity and their relationship with chelation therapy in patients with thalassemia.

Materials and methods. This study was carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Hematology from 2015 to 2020. The material of the study was the peripheral venous blood of patients with thalassemia. When determining the immunological status of patients with β -thalassemia, we examined 74 schoolchildren, aged 8–12 years. Statistical processing of clinical material was carried out using the statistical package of application programs STATISTICA 10.0.

Results and discussion. The results of the study of the content of serum immunoglobulins in the blood of sick children showed a reduced synthesis of IgA ($p < 0.001$). At the same time, the level of IgM was significantly increased in patients with β -thalassemia, compared with the control ($p < 0.001$), which indicates the presence of acute inflammation in the body. Also, the results of our studies showed that there is a certain tendency to increase the level of IgG (11.2 ± 0.41 pg/ml in control versus

16.13 ± 0.58 pg/ml), there was a significant increase in the synthesis of this immunoglobulin ($p < 0.001$), this allows us to state about the autoimmune process. In the group of children with β -thalassemia, the level of C-reactive protein (CRP) was 4 times higher than the values of the control group (3.8 ± 0.1 ng/mg in the control versus 15.33 ± 0.17 ng/mg, $p < 0.001$). The level of lactoferrin in sick children was reduced by 4.2 times compared with the data of the control group. There is a dysregulation of acute phase protein factors – C-reactive protein and lactoferrin. β -thalassemia is characterized by a sharp increase in the level of pro-inflammatory cytokines – the level of IL-6 is increased by 2.9 times, and the level of IL-18 – by 8.7 times.

Conclusion. The relationship between the indicators of the immune status and indicators of hemosiderosis was revealed, there is a significant difference in all the studied indicators, the use of chelation therapy contributes to positive dynamics.

Keywords: hemotransfusion, hemosiderosis, lactoferrin, thalassemia belt, chelation therapy

For citation: Rakhmanova U.U. Comparative characteristics of humoral immunity indicators and their relationship with chelation therapy in thalassemia. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):162–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-162-166>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Талассемия является наследственным генетическим заболеванием, которое связано с патологическими изменениями в гене гемоглобина. Всего насчитывается более 100 вариантов мутаций гена гемоглобина, которые могут привести к β -талассемии: в мире насчитывается 60–70 тыс. больных большой формой этой наследственной аномалии [1–6]. Зарубежные научные исследования, посвященные изучению механизмов развития талассемии, проводятся в основном в тех странах, где данная проблема является актуальной и имеется высокая распространенность, т. е. «пояс талассемии» – это страны Средиземноморья (Турция, Греция, Кипр и др.), Юго-Восточной Азии (Индонезия, Китай, Таиланд и др.), а также Азербайджан и Узбекистан [7–9].

Данные о повышенной восприимчивости больных талассемией к инфекциям вызывают большой интерес к изучению различных аспектов иммунного статуса больных. Существуют исследования, доказывающие, что пациенты с талассемией имеют повышенную восприимчивость организма к ОРЗ, пневмонии, гепатиту, ОКЗ и др. [10–12]. Многочисленные гемотрансфузии, перегрузка организма железом, частые инфекционные осложнения приводят к образованию в крови больных талассемией циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) «антиген – антитело» [13–15]. Множественные гемотрансфузии на протяжении всей жизни больных талассемией являются причиной перегрузки организма железом, и при отсутствии эффективной хелаторной терапии (ХТ) больные погибают от гемосидероза внутренних органов. Процесс эритропоэза жестко регулируется целым рядом событий, которые включают сигнализацию цитокинов и клеточных взаимодействий, в основном в контексте эритробластических островков, специализированной ниши для созревания предшественников эритроида [16, 17].

В связи с этим сохраняется важность дальнейшего изучения механизмов развития болезни и поиска патогенетически обоснованных подходов лечения.

Цель исследования: изучить показатели гуморального звена иммунитета и их взаимосвязь с ХТ у больных талассемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования явилась периферическая венозная кровь больных талассемией. Настоящее исследование проведено в РСНПМЦГ в период с 2015 по 2020 г. На диспансерном учете в поликлинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии состояли больные со всех областей Республики Узбекистан, Республики Каракалпакстан и г. Ташкента. Так как первичный диагноз талассемии выставлялся непосредственно в данной поликлинике, больные приезжали ежеквартально в поликлинику для бесплатного получения препарата деферазирокс (для ХТ).

При определении иммунологического статуса больных β -талассемией нами были исследованы 74 школьника 8–12 лет, т. к. они составили самую большую группу исследования. Группу контроля составили 20 практически здоровых детей соответствующего возраста. Статистическая обработка клинического материала была произведена при помощи статистического пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0»

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая немногочисленные и противоречивые данные о гуморальном иммунитете больных талассемией, нами были изучены некоторые параметры гуморального иммунитета: IgA, IgM, IgG (табл. 1).

Установлена достоверная разница иммуноглобулинов между контрольной группой и больными β -талассемией, получающими ХТ. Результаты изучения содержания сывороточных иммуноглобулинов в крови больных детей показали сниженный синтез IgA ($p < 0,001$).

● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика иммуноглобулинов
● **Table 1.** Comparative analysis of immunoglobulins

№	Показатели (г/л)	Контроль (n = 20)	Больные ТА (n = 74)	p < 0,05
1	IgA	1,48 ± 0,05	1,01 ± 0,04	0,001
2	IgM	1,26 ± 0,04	1,78 ± 0,10	0,001
3	IgG	11,2 ± 0,41	16,13 ± 0,58	0,001

При этом уровень IgM был достоверно повышен у больных β -талассемией по сравнению с контролем ($p < 0,001$), что говорит о наличии острого воспаления в организме. Также результаты наших исследований показали, что наблюдается некоторая тенденция к повышению уровня IgG ($11,2 \pm 0,41$ пг/мл в контроле против $16,13 \pm 0,58$ пг/мл), а также достоверное повышение синтеза этого иммуноглобулина ($p < 0,001$), это позволяет утверждать о ауто-иммунном процессе.

Характер гуморального звена иммунитета заключается в разнонаправленном изменении уровня иммуноглобулинов А, М и G, очень значимых в борьбе с различными агентами. Они обладают высокой способностью связывать комплемент, агглютинировать и лизировать клетки-мишени. Приведенные данные свидетельствуют об изменениях изученных параметров иммунной системы у больных детей, которые нельзя недооценивать, когда речь идет о формировании иммунодефицитного состояния (табл. 2).

Результаты исследований гуморального иммунитета показали, что наблюдается повышение IgA, а в показателях IgM и IgG – тенденция к снижению, от начальных высоких значений в зависимости от длительности ХТ.

Наши данные совпадают с данными литературы. Так, в работах по изучению показателей гуморального иммунитета установлено нарушение секреции иммуноглобулинов, авторы отметили значительное увеличение уровня IgG, IgM и снижение IgA [18–22].

В изученной нами литературе имеется ряд работ, посвященных вопросам изучения интерлейкинов у больных β -талассемией [23–28]. В основном эти работы выполнены в восьмидесятых годах прошлого столетия. Уровни цитокинов отражают наличие воспалительных реакций в организме [29–32].

IL-18 – это цитокин, обладающий плейотропным и про-воспалительным действием, который непосредственно стимулирует продукцию факторов апоптоза и молекул адгезии, увеличивает литическую активность НК-клеток, повышает пролиферативную активность Т-лимфоцитов. Важной ролью IL-18 является активное участие в формировании клеточного и гуморального иммунитета, в выработке врожденного и приобретенного иммунитета.

Указанные выше эффекты этого цитокина доказывают, что он играет ведущую роль в осуществлении противомикробной защиты организма. IL-18 является патогенетическим фактором в развитии некоторых заболеваний, характеризующихся острым и хроническим воспалением. Учитывая важную роль цитокинов, нами было изучено их содержание в крови больных β -талассемией до и после ХТ. Данных по этому вопросу в литературе не найдено.

Наши результаты показали, что в показателях интерлейкина-6 и -18 у больных β -талассемией выявлено достоверное различие, все показатели отклонялись от нормы, разница достоверна (табл. 3).

Изучение взаимосвязи показателей интерлейкинов с ХТ показало, что имеется достоверная разница до и после ХТ в показателях интерлейкина-6 и -18. Учитывая важность роли интерлейкина-18, можно заклю-

чить, что ХТ положительно влияет на иммунный статус больных талассемией, способствует снижению их восприимчивости к различным инфекциям (табл. 4).

Максимальный уровень IL-18 наблюдается у детей с β -талассемией до ХТ, который был в сотни раз выше контрольных значений ($797,56 \pm 87,99$ пг/мл против $68,6 \pm 3,7$ пг/мл в контроле, $p < 0,001$). Уровень IL-6 у больных детей по сравнению с группой контроля был достоверно выше в 4 раза ($p < 0,05$). Уровень концентрации

● **Таблица 2.** Показатели иммуноглобулинов больных детей школьного возраста в зависимости от срока получения хелатотерапии

● **Table 2.** Immunoglobulin levels in school age paediatric patients, depending on the duration of chelation therapy

Показатели	IgA ($1,48 \pm 0,05$ г/л)	IgM ($1,26 \pm 0,04$ г/л)	IgG ($11,2 \pm 0,41$ г/л)
До ХТ	$0,98 \pm 0,08$	$1,75 \pm 0,14$	$18,28 \pm 1,27$
ХТ 1 год	$1,01 \pm 0,09$	$1,61 \pm 0,39$	$17,16 \pm 1,73$
ХТ 2 года	$1,06 \pm 0,07$	$1,57 \pm 0,21$	$16,56 \pm 2,22$
ХТ 3 года	$1,13 \pm 0,11$	$1,42 \pm 0,13$	$15,21 \pm 2,21$
ХТ 4 года	$1,39 \pm 0,17$	$1,31 \pm 0,15$	$15,01 \pm 2,52$
ХТ 5 лет	$1,41 \pm 0,13$	$1,29 \pm 0,28$	$12,98 \pm 1,54$

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика цитокинов

● **Table 3.** Comparative analysis of cytokines

№	Показатели	Контроль (n =)	Больные ТА (n = 74)	p < 0,05
1	IL-6 (пг/мл)	$19,9 \pm 2,0$	$57,96 \pm 2,35$	0,001
2	IL-18 (пг/мл)	$68,6 \pm 3,7$	$595,73 \pm 43,28$	0,001

● **Таблица 4.** Показатели интерлейкинов-6 и -18 в зависимости от длительности хелатотерапии

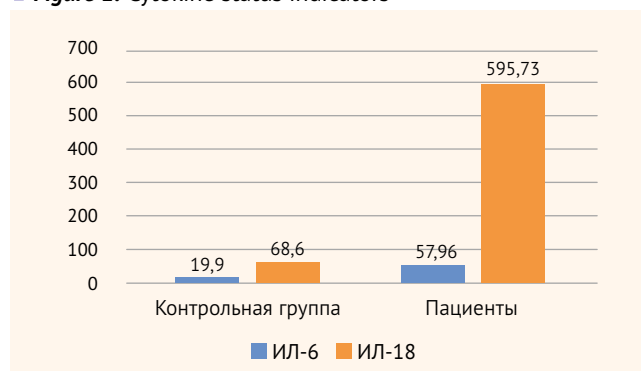
● **Table 4.** IL-6 and IL-18 levels, depending on the duration of chelation therapy

№	Сроки ХТ	IL-6 ($19,9 \pm 2,0$ пг/мл)	IL-18 ($68,6 \pm 3,7$ пг/мл)
1	До ХТ	$77,50 \pm 7,99$	$797,56 \pm 87,99$
2	ХТ 1 год	$57,22 \pm 7,57$	$709,8 \pm 90,54$
3	ХТ 2 года	$56,76 \pm 5,73$	$668,60 \pm 95,34$
4	ХТ 3 года	$53,01 \pm 5,43$	$651,5 \pm 104,67$
5	ХТ 4 года	$50,16 \pm 6,60$	$542,97 \pm 85,90$
6	ХТ 5 лет	$47,92 \pm 3,29$	$404,81 \pm 63,87$

чить, что ХТ положительно влияет на иммунный статус больных талассемией, способствует снижению их восприимчивости к различным инфекциям (табл. 4).

Максимальный уровень IL-18 наблюдается у детей с β -талассемией до ХТ, который был в сотни раз выше контрольных значений ($797,56 \pm 87,99$ пг/мл против $68,6 \pm 3,7$ пг/мл в контроле, $p < 0,001$). Уровень IL-6 у больных детей по сравнению с группой контроля был достоверно выше в 4 раза ($p < 0,05$). Уровень концентрации

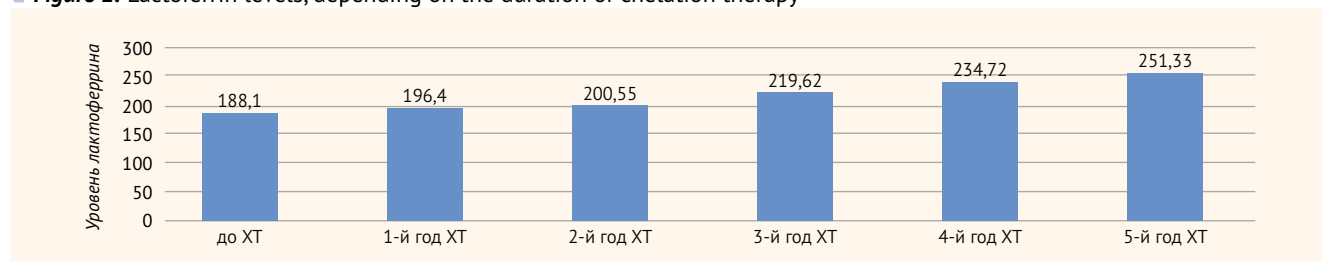
● **Рисунок 1.** Показатели цитокинового статуса
● **Figure 1.** Cytokine status indicators



● **Таблица 5.** Показатели белков острой фазы воспаления
● **Table 5.** Acute phase protein levels

№	Показатели	Контроль (n = 20)	Больные ТА (n = 74)	p < 0,05
1	Lactoferrin (нг/мл)	890 ± 21,8	211,42 ± 9,63	0,001
2	CRB (нг/мл)	3,8 ± 0,1	15,33 ± 0,17	0,001

● **Рисунок 2.** Уровень лактоферрина в зависимости от длительности хелатотерапии
● **Figure 2.** Lactoferrin levels, depending on the duration of chelation therapy



IL-18 и IL-6 был достоверно выше, что отражает повышенную активность макрофагов, участвующих в поддержании воспалительного процесса (рис. 1).

В работах зарубежных ученых убедительно доказано стимулирующее влияние IL-18 на гуморальный иммунитет, что проявляется высоким уровнем в крови пациентов.

В группе больных β-талассемией детей уровень С-реактивного белка (СРБ) был в 4 раза выше значений контрольной группы ($3,8 \pm 0,1$ нг/мл в контроле против $15,33 \pm 0,17$ нг/мл, $p < 0,001$). Уровень лактоферрина у больных детей был снижен в 4,2 раза по сравнению с данными контрольной группы (табл. 5). Основная функция системы белков острой фазы – выведение (элиминация) чужеродных клеток и регуляция иммунного ответа.

Изучены также показатели лактоферрина до и после применения ХТ: результаты показали значительное отклонение от нормы в сторону снижения показателей лактоферрина (рис. 2). Полученные результаты позволяют полагать, что сниженный уровень сывороточного лактоферрина прямо отражает степень выраженности деструктивных процессов во внутренних органах, активности воспаления, выраженности эндогенной интоксикации на фоне иммунной недостаточности и нарушений процессов гомеостаза. Показатели лактоферрина у больных указывают на несостоятельность иммунной системы при талассемии.

● **Рисунок 3.** Уровень С-реактивного белка в зависимости от длительности хелатотерапии
● **Figure 3.** C-reactive protein levels, depending on the duration of chelation therapy



Изучение сравнительных данных показателей С-реактивного белка у больных β-талассемией в зависимости от сроков ХТ показывает увеличение показателей до и снижение после применения ХТ, что свидетельствует о положительном влиянии ХТ на показатели С-реактивного белка у наших больных (рис. 3). Следовательно, проведение ХТ положительно влияет на показатели СРБ.

ВЫВОДЫ

Выявлена взаимосвязь между показателями иммунного статуса и гемосидероза, имеется достоверная разница во всех показателях: уровень IgA снижен, IgG и IgM повышен. Наблюдается дисрегуляция факторов белков острой фазы: С-реактивного белка и лактоферрина. Для β-талассемии характерно резкое повышение уровня провоспалительных цитокинов: IL-6 повышен в 2,9 раза, а IL-18 – в 8,7 раза. Применение ХТ способствует положительной динамике изученных параметров: ниже становится уровень ферритина, выше – уровень лактоферрина и IgA, снижается уровень IL-6, IL-18 и С-реактивного белка.

Поступила / Received 22.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2022
Принята в печать / Accepted 10.10.2022

Список литературы / References

- Asadov C., Alimirzoeva Z., Hasanova M., Mammadova T., Shirinova A. Clinical News. Application of recombinant erythropoietin in beta-thalassemia intermedia. *Georgian Med.* 2016;255(6):86–92. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27441542>.
- Abraham A., Sindhuvi E., Korula A., Fouzia N.A., Srivastava A., George B. et al. Donor Lymphocyte Infusion in Patients with Thalassemia Major Who Have Mixed Chimerism Following Allogeneic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:S19S481. Available at: [https://www.aastctjournal.org/article/S1083-8791\(15\)01232-X/pdf](https://www.aastctjournal.org/article/S1083-8791(15)01232-X/pdf).
- Aleem A., Shakoor Z., Alsaleh K., Algahtani F., Iqbal Z., Al-Momen A. Immunological evaluation of β -thalassemia major patients receiving oral iron chelator deferasirox. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2014;24(7):467–471. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25052967>.
- Angelucci E., Santini V., Di Tucci A.A., Quaresmini G., Finelli C., Volpe A. et al. Deferasirox for transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: safety, efficacy, and beyond (GIMEMA MDS 0306 Trial). *Eur J Haematol.* 2014;92(6):527–536. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24580147>.
- Andreani M., Testi M., Gaziev J., Condello R., Bontadini A., Tazzari P.L. et al. Quantitatively different red cell/nucleated cell chimerism in patients with long-term, persistent hematopoietic mixed chimerism after bone marrow transplantation for thalassemia major or sickle cell disease. *Haematologica.* 2011;96(1):128–133. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20935000>.
- Ansari S., Rashid N., Hanifa A., Siddiqui S., Kaleem B., Naz A. et al. Laboratory diagnosis for thalassemia intermedia: Are we there yet? *J Clin Lab Anal.* 2019;33(1):e22647. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30221402>.
- Asadov C., Alimirzoeva Z., Mammadova T., Aliyeva G., Gafarova S., Mammadov J. β -Thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches. *Int J Hematol.* 2018;108(1):5–21. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/322763987>.
- Ahluwalia J., Datta U., Marwaha R.K., Sehgal S. Immune functions in splenectomized thalassaemic children. *Indian J Pediatr.* 2000;67:871–876. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11262984>.
- Bollig C., Schell L.K., Rucker G., Allert R., Motschall E., Niemeyer C.M. et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(8). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28809446>.
- Bordbar E., Taghipour M., Zucconi B. Reliability of Different RBC Indices and Formulas in Discriminating between β -Thalassemia Minor and other Microcytic Hypochromic Cases. *Mediterr. J Hematol Infect Dis.* 2015;7(1):e2015022. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/348430068>.
- Brancaleoni V., Di Pierro E., Motta I., Cappellini M.D. Laboratory diagnosis of thalassemia. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(Suppl. 1):32–40. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijlh.12527>.
- Borgna-Pignatti C., Rugolotto S., De Stefano P., Zhao H., Cappellini M.D., Del Vecchio G.C. et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica.* 2004;89:1187–1193. Available at: <https://www.haematologica.org/article/download/3248/11747>.
- Galanello R., Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:11. Available at: <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-11>.
- Cantiniaux B., Hariga C., Ferster A., De Maertelaere E., Toppet M., Fondu P. Neutrophil dysfunction in thalassaemia major: The role of iron overload. *Eur J Haematol.* 1987;39:28–34. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006497121029268>.
- Ghanavat M., Haybar H., Pezeshki S.M.S., Shahjehani M., Jodat H., Elyasi M., Saki N. Cardiomyopathy in Thalassemia: Quick Review from Cellular Aspects to Diagnosis and Current Treatments. *Lab Med.* 2020;51(2):143–150. Available at: <https://academic.oup.com/labmed/article/51/2/143/5542818>.
- Consolini R., Calleri A., Legitimo A., Massei F. Immunological evaluation of patients with beta-thalassemia major. *Acta Haematol.* 2001;105:7–12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25052967>.
- Capellini M., Cohen A., Eleftheriou A., Piga A., Porter J., Taher A. Guidelines for the clinical management of thalassemia (2nd ed.). Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK173968>.
- De Dreuzey E., Bhukhai K., Lebouch P., Payen E. Current and future alternative therapies for beta-thalassemia major. *Biom J.* 2016;39(1):24–38. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27105596>.
- Daher A.M., Al-Momen H., Jasim S.K. Deferasirox in thalassemia: a comparative study between an innovator drug and its copy among a sample of Iraqi patients. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:2042098619880123. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/336388499>.
- Dussiot M., Maciel T.T., Fricot A., Chartier C., Negre O., Veiga J. et al. An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. *Nat Med.* 2014;20:398–407. Available at: <https://www.nature.com/articles/nm.3468>.
- El-Beshlawy A., El-Ghamrawy M. Recent trends in treatment of thalassemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2019;76:53–58. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/330860612>.
- Giardine B., Borg J., Viennas E., Pavlidic C.P., Moradkhani K., Joly P. et al. Updates of the Hb Var database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(Database issue):D1063–D1069. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt911>.
- Haghpanah S., Zarei T., Zahedi Z., Karimi M. Compliance and satisfaction with deferasirox (Exjade®) compared with deferoxamine in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. *Hematology.* 2014;19(4):187–191. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/257202367>.
- Huang C.W., Jiang H. Research advances in transplantation for thalassemia major. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020;22(1):77–81. Available at: https://www.researchgate.net/publication/338675330_Research_advances_in_transplantation_for_thalassemia_major.
- Jang J.H., Lee J.H., Yoon S.S., Jo D.Y., Kim H.J., Chung J., Lee J.W. Korean guideline for iron chelator therapy in transfusion-induced iron overload. *J Korean Med Sci.* 2013;28:1563–1572. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3835496>.
- Karimi M., Arandi N., Haghpanah S., Ansari S., Azarkeyvan A., Bordbar M., Safaei S. Efficacy of Deferasirox (Exjade®) in Modulation of Iron Overload in Patients with β -Thalassemia Intermedia. *Hemoglobin.* 2015;39(5):327–329. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/03630269.2015.1057735>.
- Khera R., Singh T., Khuana N., Gupta N., Dubey A.P. HPLC in characterization of hemoglobin profile in thalassemia syndromes and hemoglobinopathies: a clinic hematological correlation. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2015;31(1):110–115. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/257805>.
- Kontoghiorghe C.N., Kontoghiorghe G.J. Efficacy and safety of iron-chelation therapy with deferoxamine, deferiprone, and deferasirox for the treatment of iron-loaded patients with non-transfusion-dependent thalassemia syndromes. *Drug Des Dev Ther.* 2016;10:465–481. Available at: <https://www.semanticscholar.org>.
- Langlois S., Ford J.C., Chitayat D.; CCMG prenatal diagnosis committee; SOGC genetics committee. Carrier screening for thalassemia and hemoglobinopathies in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(10):950–959. Available at: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(16\)32975-9/fulltext](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(16)32975-9/fulltext).
- Lombardi G., Matera R., Minervini M., Cascavilla N., D'Arcangelo P., Carotenuto M. et al. Serum levels of cytokines and soluble antigens in polytransfused patients with beta thalassemia major: relationship to immune status. *Haematologica.* 1994;79(5):406–412. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7843626>.
- Pattanapanyasat K., Thepthai C., Lamchiagdhase P. et al. Lymphocyte subsets and specific T-cell immune response in thalassemia. *Cytometry.* 2000;42:11–17. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/12635205>.
- Risoluti R., Materazzi S., Sorrentino F., Bozzi C., Caprari P. Update on thalassemia diagnosis: New insights and methods. *Talanta.* 2018;183:216–222. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/323283581>.

Информация об авторе:

Рахманова Умида Улугбековна, к.м.н., доцент кафедры военно-полевой терапии и гематологии, Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии; 220100, Узбекистан, Хорезмская область, Ургенч, ул. Аль-Хорезмий, д. 28; rahmanovaumidahon@gmail.com

Information about the author:

Umida U. Rakhmanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Military Field Therapy and Hematology, Urgench Branch of Tashkent Medical Academy; 28, Al-Khorezmiy St., Urgench, Khorezm Region, 220100, Uzbekistan; rahmanovaumidahon@gmail.com