МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

на правах рукопису

Ходоровський Володимир Михайлович

УДК 616.155.194.8 – 02:616.155.1 – 008.1

ЗМІНИ ТИРЕОЇДНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ

Дисертація на здобуття

наукового ступеня кандидата медичних наук

14.01.02 – внутрішні хвороби

Науковий керівник:
Коломоєць Михайло Юрійович
доктор медичних наук,
професор

Чернівці – 2006

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИК СКОРОЧЕНЬ

АФК – активні форми кисню

АФР – аутокринні фактори росту

ВРОЛ – вільнорадикальне окиснення ліпідів

ДЙТ – дийодтирозин

ЗДА – залізодефіцитна анемія

ЗЗЗС – загальна залізозв’язувальна здатність сироватки

ІДЕ – індекс деформації еритроцитів

КАДФЕ – катехоламіндепонуюча функція еритроцитів

КЗЕД – коефіцієнт здатності еритроцитів до деформації

МЙТ – монойодтирозин

ПЕМ – проникливість еритроцитарних мембран

$Т_3$ – трийодтиронін

$Т_4$ – тироксин

ТТГ – тиреотропний гормон

ВСТУП

Актуальність проблеми.

Дефіцит заліза є важливою медико-соціальною проблемою, оскільки є найбільш розповсюдженою патологією серед населення багатьох країн (С.В. Видиборець, 2003). За даними ВООЗ залізодефіцит спостерігається в 3-3,5 млрд. людей, з них близько 30% хворіють на залізодефіцитну анемію (ЗДА). Значна поширеність залізодефіцитних станів виявляється не тільки в економічно несприятливих регіонах, вони залишаються актуальною проблемою і в розвинутих країнах (И.С. Тарасова и соавт., 2005; C.M. Logan et al., 2002). Експертами ВООЗ ЗДА віднесена до третьої за значимістю серед захворювань, що пов’язані з дефіцитом харчування. ЗДА є самим розповсюдженим анемічним синдромом і становить понад 80% у структурі всіх анемій (С.А. Гусєва, 2003). У зв’язку з цим ВООЗ поставило за мету здійснити загальне “гемоглобінове оздоровлення” населення Земної кулі, але, за свідченнями літератури, проблема ще далека від свого остаточного вирішення (С.М. Гайдукова і співавт., 2001).

Залізо – функціонально необхідний елемент метаболізму людини, оскільки відіграє центральну роль в окисно-відновних реакціях та тканинному диханні, чим забезпечує нормальне функціонування практично всіх біологічних систем (Н.А.Алексеев, 2004). Дефіцит заліза та анемія зумовлюють порушення фізичного, нервово-психічного, психомоторного, статевого розвитку, сприяють виникненню синдрому хронічної втоми, негативно впливають на імунний статус, порушують функціонування нервової системи, а також залоз внутрішньої секреції, зокрема щитоподібної залози (J.H. Lazarus, K. Obuobie, 2000). Враховуючи вагому роль тиреоїдних гормонів у регуляції гемопоезу, останнім часом активно вивчається функціональна активність щитоподібної залози при анемічних синдромах різного ґенезу (Сараева Н.О. и соавт., 2005).

Встановлено, що у щурів із експериментальною ЗДА спостерігається зниження рівня загальних тиреоїдних гормонів у плазмі крові та порушення їхньої кінетики (Beard J.L. et al., 1993). Виявлені зміни пояснювались підвищеним рівнем використання тканинами тиреоїдних гормонів та уповільненою трансформацією T_4 в T_3 5'-дейодиназною системою печінки та інтраскапулярної бурої жирової тканини, а також високим рівнем основного обміну. Тобто виявлені зміни обумовлювали порушенням периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів, що властиво хронічним нетиреоїдним захворюванням (R.P. Peeters, 2005).

Дослідження ж останніх років примусили дещо змінити цю точку зору. Hess S.Y. et al. (2002) показали, що у щурів із експериментальним залізодефіцитом спостерігалося зменшення активності йодидпероксидази (тиреоїдної пероксидази), яка є залізовмісним ферментом. Цей ензим є основним чинником, що забезпечує включення йоду в процеси біосинтезу тиреоїдних гормонів (J. Zhang, M.A. Lazar, 2001). Також був доведений прямий корелятивний зв'язок між активністю йодидпероксидази та рівнем сироваткового заліза. Водночас при ЗДА спостерігаються порушення у центральних ланках регуляції тиреоїдного гомеостазу внаслідок надмірної концентрації дофаміну у екстрацелюлярному просторі структур гіпоталамо-гіпофізарної системи (C. Nelson et al., 1997), який, як відомо, є інгібітором тиреотропної функції гіпофіза.

Загальновідомим є стимулювальний вплив тиреоїдних гормонів на еритропоез та всмоктування заліза (Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д., 2003; В.В. Новицкий и соавт., 1997). Беручи до уваги цей факт формуються припущення про формування порочного кола при ЗДА в зв'язку зниженням секреторної функції щитоподібної залози, що обумовлена сидеропенією.

Дослідження тиреоїдного гомеостазу при ЗДА носять, як правило експериментальний характер. Клінічні дослідження у цьому напрямку є поодинокими (M.B. Zimmermann et al., 2002). Поза увагою дослідників залишились динаміка показників тиреоїдного гомеостазу в ході лікування та

їх вікові особливості. Крім того, в процесі літературного пошуку не виявлено відомостей щодо вмісту в плазмі крові вільних тиреоїдних гормонів у хворих на ЗДА, а саме цей показник є найбільш точним показником секреторної активності щитоподібної залози (Г.А.Герасимов, 1998; L.M. Demers et al., 2004).

Важливою ланкою патогенезу ЗДА є порушення в системі мікроциркуляції, зумовлені, насамперед, порушенням реологічних властивостей крові (И.А. Шамов, Н.Р. Моллаева, 2005), які багато в чому залежать від морфофункціонального стану еритроцитів (М.Ю.Коломоєць та співавт., 1998). Виконуючи свою основну функцію (транспорт газів), еритроцит, пристосовуючись до форми мікроциркуляторного русла, змушений змінювати свою конфігурацію, адже маючи власний діаметр 7-8 мкм, він проходить кровоносні капіляри діаметром до 3 мкм (К.М. Абдулкадыров и соавт., 2004). Інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) та ендогенна інтоксикація при ЗДА (М.Ю. Аношина та співавт., 2004) можуть погіршувати морфофункціональні властивості еритроцитів і як наслідок призводити до мікроциркуляторних розладів. Також ці чинники сприяють розвитку змін рецепторного апарату еритроцитів, а також їх здатності депонувати та транспортувати гормони, зокрема катехоламіни (Тимофеєв В.В., 1997). Цікавими з точки зору морфофункціонального стану еритроцитів є негеномні ефекти тиреоїдних гормонів. Тиреоїдні гормони підвищують активність Ca^{2+}-АТФази еритроцитів, покращують процеси утилізації глюкози, регулюють щільність адренорецепторів на поверхні мембран клітин, в тому числі і еритроцитів, сприяють підвищенню чутливості до катехоламінів (Л.И. Браверман, 2000; L.R. Turner et al., 2002). Доведений позитивний вплив тиреоїдних гормонів на деформабельність еритроцитів та їх механічну стійкість in vitro (Baskurt O.K. et al., 1990).

У зв’язку із цим, визначення показників тиреоїдного гомеостазу, морфофункціональних особливостей та гормонодепонувальної здатності

еритроцитів у хворих на залізодефіцитну анемію, має, безперечно, не тільки теоретичний, але і практичний інтерес щодо поглиблення уявлень про патогенез даного патологічного стану та визначення шляхів його адекватної корекції.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана відповідно до планів наукових досліджень Буковинського державного медичного університету та є частиною планової науково-дослідної роботи теми кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб “Механізми прогресування хронічних захворювань органів травлення, поєднаних із патологією ендокринної, дихальної та серцево-судинної систем, патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування” (номер держреєстрації 01.044009023). Роль автора полягає у вивченні показників тиреоїдного гомеостазу, морфофункціональних властивостей еритроцитів та їх гормонодепонувальних функцій при залізодефіцитній анемії.

Мета дослідження.

Вивчити порушення тиреоїдного гомеостазу та зміни морфофункціонального стану еритроцитів при залізодефіцитній анемії у хворих різного віку та з урахуванням встановлених патогенетичних особливостей удосконалити диференційоване лікування.

Завдання дослідження.

1. Визначити вміст тиреотропного гормону, вільних тироксину та трийодтироніну у плазмі крові при залізодефіцитній анемії у хворих різного віку в динаміці лікування.

2. Встановити можливий взаємозв’язок між показниками метаболізму заліза та тиреоїдного гомеостазу в хворих на залізодефіцитну анемію.

3. Вивчити здатність еритроцитів до депонування гормонів (тиреоїдних та катехоламінів) при залізодефіцитній анемії у хворих різних вікових груп у процесі лікування.

4. Визначити морфофункціональні властивості еритроцитів при залізодефіцитній анемії у хворих різного віку в динаміці лікування.

5. Визначити взаємообумовленість змін структурно-функціонального стану еритроцитів та порушень тиреоїдного метаболізму при залізодефіцитних анеміях.

6. Вивчити функціональну активність щитоподібної залози при експериментальній залізодефіцитній анемії у щурів за умов достатнього споживання йоду.

7. Удосконалити методику диференційованого лікування залізодефіцитної анемії з урахуванням порушень тиреоїдного гомеостазу.

Об'єкт дослідження – показники тиреоїдного гомеостазу, морфофункціональний стан еритроцитів та гормонодепонувальна функція еритроцитів при залізодефіцитній анемії.

Предмет дослідження – плазма крові, відмиті еритроцити хворих на залізодефіцитну анемію та практично здорових осіб. Плазма крові, відмиті еритроцити, щитоподібна залоза щурів із експериментальною залізодефіцитною анемією та інтактних щурів.

Методи дослідження – загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, цитохімічні, фільтраційні, гістологічні, морфометричні, статистичні.

Наукова новизна роботи.

Вперше вивчено патогенетичні особливості перебігу та механізми прогресування залізодефіцитної анемії на підставі дослідження показників тиреоїдного гомеостазу та морфофункціонального стану еритроцитів. Встановлено, що з віком та зростанням ступеня тяжкості захворювання спостерігається виразніше пригнічення секреторної функції щитоподібної залози. Доведено, що одним із патогенетичних чинників прогресування

розладів морфофункціонального стану еритроцитів та їх гормонодепонувальних функцій є зниження вмісту вільних тиреоїдних гормонів у плазмі крові хворих на залізодефіцитну анемію. На підставі морфологічних та морфометричних досліджень в умовах експериментальної залізодефіцитної анемії в щурів описані зміни структурної організації паренхіми щитоподібної залози та встановлені ознаки гіперплазії її епітеліального компоненту. У хворих на залізодефіцитну анемію вперше доведено ефективність застосування калію йодиду у відновленні порушень тиреоїдного гомеостазу та морфофункціонального стану еритроцитів.

Вперше запропоновано удосконалити методику диференційованого лікування хворих на залізодефіцитну анемію шляхом призначення лікарських засобів, дія яких спрямована на корекцію недостатньої гормонопродукувальної функції щитоподібної залози (калію йодид та L-тироксин) залежно від тиреоїдного статусу хворих, що сприяє швидшому приросту гемоглобіну та плазмового заліза.

Практичне значення дослідження.

Дослідження показників тиреоїдного гомеостазу та морфофункціонального стану еритроцитів при залізодефіцитній анемії в динаміці лікування хворих різного віку дозволило розширити уявлення про патогенетичні особливості перебігу та механізми прогресування даного патологічного стану. Встановлена доцільність корекції порушень секреторної функції щитоподібної залози у хворих на залізодефіцитну анемію з метою покращення структурно-функціональних властивостей еритроцитів, метаболізму заліза та відновлення вмісту гемоглобіну.

Запропоновано легковідтворюваний та доступний фільтраційний спосіб визначення здатності еритроцитів до деформації, який відрізняється від відомих аналогів можливістю документувати отриманих результатів. Розроблено низьковартісний спосіб отримання цифрових зображень гістологічних препаратів.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантом особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено інформаційний пошук та аналіз літературних джерел. Автор самостійно провів клінічні та експериментальні дослідження, брав участь у виконанні лабораторних та морфологічних досліджень, особисто здійснив статистичну обробку та науковий аналіз отриманих результатів, написав усі розділи дисертації, підготував та оформив матеріали до друку. Висновки і практичні рекомендації сформульовані спільно з науковим керівником. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, автору належить фактичний матеріал, отриманий ним при проведенні досліджень.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на X Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Чернівці, Київ, Чикаго, 2004); науково-практичній конференції “Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров’я”, присвяченої пам’яті акад. Л.Т. Малої (Харків, 2006); 5 Міжнародній науково-практичній школі-семінарі «Актуальні та невирішені питання гематології та трансфузіології» (Київ, 2006 р); VIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих учених (Тернопіль, 2004); III Міжнародній медико-фармацевтичній

конференції студентів та молодих вчених (Чернівці, 2006); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики” (Харків, 2006 р.); 57-й міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих вчених (Ужгород, 2004); 78-й Всеукраїнській медичній конференції студентів та молодих вчених (Чернівці, 2004); підсумкових наукових конференціях співробітників БДМУ (Чернівці, 2004, 2005, 2006).

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових робіт, з них 5 статей – у наукових фахових журналах, рекомендованих ВАК України, 1 стаття – у науково-практичному збірнику, 12 тез – у матеріалах наукових форумів, 2 – деклараційні патенти України на корисну модель.

Структура і обсяг дисертації.

Матеріали дисертації викладено на 207 сторінках машинописного тексту (основний текст роботи становить 166 сторінок). Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи досліджень», трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 312 бібліографічних описи, серед яких 141 робота авторів України та країн СНД, 171 робота іноземних авторів. Робота ілюстрована 37 рисунками та 46 таблицями.

РОЗДІЛ 1.
ТИРЕОЇДНИЙ ГОМЕОСТАЗ ТА МОРФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕРИТРОЦИТІВ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні уявлення про обмін заліза в організмі та наслідки його дефіциту

Залізо (лат. Ferrum), Fe – хімічний елемент VIII групи періодичної системи Мендєлєєва; атомний номер 26, атомна вага 55,847, щільність 7,86 г/см^3 [78].

Залізо являє собою парадокс для живих організмів. З одного боку, воно є найважливішим кофактором для ензимів мітохондріального дихального ланцюга, у цитратному циклі, в синтезі ДНК та відіграє основну роль у зв’язуванні та транспорті кисню гемоглобіном та міоглобіном. З іншого боку, вільне нехелатоване залізо внаслідок його каталітичної дії в одній з редокс реакцій ($Fe^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+}$) утворює гідроксильні радикали, які можуть призводити до смерті клітини у результаті пошкодження клітинних мембран [89]. Але завдяки такій властивості легко оксидуватися та відновлюватися залізо здатне створювати складні сполуки з різними біохімічними властивостями, безпосередньо брати участь в реакціях транспорту електронів [24].

Залізо є облігатним біометалом, який відіграє суттєву роль у забезпеченні нормального функціонування клітин в усіх біологічних системах [31]. Цей елемент є обов’язковою умовою існування будь-якої клітини на всіх етапах еволюції. Як простетична група в комплексі з порфіринами залізо входить до складу білків-хромопротеїнів, а у складі гема – до структури гемоглобіну та міоглобіну. Найважливішими залізовмісними білками є гемопротеїни (гемоглобін, міоглобін, цитохроми,

цитохромоксидаза, гомогентизиноксидаза, пероксидаза, мієлопероксидаза, каталаза), залізофлавопротеїни (цитохром-С-редуктаза, сукцинат-дегідрогеназа, аконітаза, проліноксидаза, НАДФ-дегідрогеназа, ацил-КоА-дегідрогеназа, ксантиноокcидаза тощо), білки різних молекулярних конфігурацій, які містять залізо (трансферин, феритин, гемосидерин, мобілферин, лактоферин тощо) [30, 66, 134, 263].

Дослідження останніх років показали участь заліза у забезпеченні таких важливих процесів як поділ клітин, клітинний та гуморальний імунітет, біосинтетичні процеси, метаболізм фізіологічно активних сполук тощо [76, 119, 206, 250]. Залізо відіграє визначальну роль і в енергетичному обміні – близько половини ензимів чи кофакторів циклу Кребса містять цей метал, або функціонують у його присутності [32]. Останні дослідження свідчать, що залізо є необхідним для формування в клітинах мозку D_2-рецепторів (рецепторів дофаміна) [192]. Відсутність або нестача дофамінових рецепторів порушує нормальне функціонування і розвиток дофамінергічних нейронів. Розподілення заліза в тканинах мозку відображає локалізацію закінчень нейронів, які синтезують γ-аміномасляну кислоту [154]. У зв’язку із цим дефіцит заліза у багатьох випадках проявляється аномалією поведінки і психічними порушеннями [265].

Вищезазначені факти демонструють глобальність негативних наслідків порушень метаболізму заліза в організмі людини. Дефіцит заліза зводиться не тільки до гематологічних проявів, а і обумовлює порушення функцій всіх клітин, особливо у високоаеробних тканинах.

В організмі здорової людини міститься 2,0-5,5 г заліза (50 мкг/кг у чоловіків, 35-40 мкг/кг у жінок) [118]. Як видно, запаси заліза у чоловіків істотно перевищують такі у жінок. Баланс заліза в організмі людини

визначається трьома факторами: його кількістю, яке вживається з їжею та засвоюється в травному тракті, потребами для забезпечення синтезу залізовмісних сполук та їх діяльності, насамперед гемоглобіну, втратами цього елементу, які можуть бути обумовлені як фізіологічними, так і патологічними процесами [125, 158, 235]. Патогенетичним фактором дефіциту заліза є його від'ємний баланс, обумовлений невідповідністю між вживанням, всмоктуванням та засвоєнням, або підвищеними втратами [11, 177, 247]. Залізо, яке міститься в організмі умовно можна поділити на функціональне (у складі гемоглобіну, міоглобіну, ензимів і коферментів), транспортне (трансферин, мобілферин), депоноване (феритин, гемосидерин) і залізо, що утворює вільний пул [3, 33].

У зв'язку із статевими відмінностями в метаболізмі заліза, слід зауважити, що менструальні кровотечі у жінок можуть легко стати чинником залізодефіциту в організмі. Добова потреба дорослої людини в залізі у стані фізіологічної рівноваги становить 1,0-1,5 мг, зростаючи у жінок під час місячних до 2,5-3,5 мг [47]. Відомо, що об'єм середньої крововтрати за фізіологічно перебігаючих місячних складає близько 40 мл/цикл. Близько 10% жінок втрачають до 80 мл/цикл, що еквівалентно втраті 30 мг заліза. Оскільки 1 мг/добу заліза абсорбується, в середньому, із 10-20 мг заліза, яке повинно міститись в їжі, то цілком очевидно, що у жінок з рясними і тривалими місячними баланс заліза в організмі є досить нестійким [16].

З їжі всмоктується від 1-3% (рослинного походження) до 10-15% (тваринного походження) заліза. В харчових продуктах залізо міститься у різних формах: окисній (Fe^{3+}) та закисній (Fe^{2+}) [34]. Найкраще всмоктується і засвоюється залізо в складі геміна та продуктів тваринного походження. Тобто, харчування продуктами, які містять м'ясо, зводять до мінімуму

вірогідність виникнення дефіциту заліза [35, 137]. У рослинних, особливо, зернових продуктах переважна кількість заліза знаходиться у важко засвоюваній формі, є зв'язаним із фітиновою кислотою [46]. Окисне (фері-) негемінове залізо, в тому числі із складу мінеральних компонентів дієти, для засвоєння повинно вивільнитись із органічних комплексів і перетворитись в закисну (феро-) форму [54]. Тому, на перший погляд такі багаті на залізо продукти як печінка, нирки, легені не можуть бути рекомендовані у дієтичному харчуванні при дефіциті заліза, оскільки містять залізо у вигляді депонованих (фері-) форм. Сприяють всмоктуванню заліза аскорбінова, яблучна, янтарна кислоти, амінокислоти, ряд мікроелементів, які діють як синергісти у процесі всмоктування, наприклад, цинк [94, 292]. Гальмують засвоєння фітини, таніни, циклічні антибіотики, солі кальцію, міді тощо [108, 114, 194]. Одним із факторів у виникненні дефіциту заліза (за умови достатньої його кількості у їжі) є ахілія, атрофічні зміни слизової травного каналу, агастральні та анентеральні стани, ентерити, які супроводжуються прискореним проходженням хімуса в порожнині кишечнику [73, 109]. Останнім часом, з'явилися відомості про негативний вплив H.pylori на процеси абсорбції заліза [280, 284].

Всмоктування заліза, в основному, здійснюється у верхніх відділах тонкої кишки. Шлунок, клубова і товста кишки у цьому процесі беруть участь меншою мірою. В нормі у тонкій кишці за добу всмоктується від 1-1,5 до 2,5 мг заліза, і приблизно ж стільки виводиться із організму [42, 162].

Засвоєння заліза відбувається на рівні двох поверхонь кишкового епітелію: апікальної та базальної мембран [178]. Механізми всмоктування заліза на сьогоднішній день є ще маловивченими. Вважається, що існує щонайменше три шляхи транспорта заліза в ентероцит залежно від його

хімічної форми [174]. Гем безпосередньо надходить в ентероцит (механізм полегшеного надходження гема в клітину залишається невідомим). Всмоктування заліза у формі гема є найбільш оптимальним та полегшеним шляхом. У клітині залізо вивільняється з молекули гема під впливом гемоксигенази, при цьому утворюються білівердин та оксид вуглецю [43].

В ентероцит залізо також надходить і в іонізованій формі. Найбільш потужним є захоплення металу дивалентним транспортером – DMT 1 (син. Nramp 2 – Natural resistance-associated macrophage protein 2, DCT1 – divalent cation transporter 1) [207, 220, 297]. Необхідно зазначити, що цим шляхом відбувається транспорт тільки відновленої форми заліза (Fe^{2+}). Відновлення негемового заліза відбувається на поверхні ворсинок ентероцита під дією інтестінальної ферроредуктази. За цим механізмом залізо може затримуватися в ентероциті або транспортуватися через базально-латеральну поверхню ентероцита в плазму крові [174].

Залізо може надходити в ентероцит в окисній формі (Fe^{3+}) в комплексі з муцином та білком кишкової облямівки β_3-інтегрином (муцин-інтегрин-мобілфериновий шлях). Комплекс Fe^{3+} з β_3-інтегрином з’єднується в цитоплазмі кишкової клітини з мобілферином (кальретикуліном) та флавінмонооксигеназою. Під дією флавінмонооксигенази відбувається відновлення заліза (Fe^{3+} у Fe^{2+}), яке мобілферином транспортується до базальної мембрани ентероцита [146].

Залізо, що надійшло в цитоплазму ентероцита має два шляхи метаболізму – накопичення у вигляді феритину та, як зазначалося вище, транспортування до базальної мембрани кишкової клітини для наступного переходу в плазму [293]. Існування зазначених двох шляхів метаболізму заліза в кишковій клітині забезпечує регуляцію ентеральної абсорбції цього

мікроелементу за механізмом так званої “блокади слизової оболонки” (“мукозального блоку”), який полягає в наступному [3]. Феритин, який міститься в ентероциті, конкурує в процесі переходу заліза з клітини слизової оболонки в плазму, причому ефективність цієї конкуренції визначається кількістю феритину ентероциту. Якщо в ентероциті заліза багато, то інтенсифікується синтез феритину, який буде накопичуватися в цитоплазмі, в результаті чого збільшується пул феритину в ентероциті. Клітини слизової оболонки з часом злущуються і разом із ними буде втрачатися феритин. У разі дефіциту заліза синтез феритину в ентероциті пригнічується і, таким чином, більша частина заліза буде потрапляти в кров. Синтез феритину в ентероциті також залежить від кількості загального заліза в організмі [21].

Регулятором кишкової абсорбції заліза також є еритропоетична активність кісткового мозку. Виказується припущення, що еритропоетичним регулятором виступає неідентифікований розчинний компонент плазми, який передає сигнали від еритроїдних клітин кісткового мозку до кишечника [89, 160].

Транспорт заліза через базальну мембрану ентероцита в плазму здійснюється базальним IREG-1 (iron-regulated transporter) [245, 255, 274], відомий також як ферропортин та MTP-1 [185, 260].

Як видно, проходження заліза через апікальну та базальну мембрану ентероцита забезпечують два транспортера – DMT 1 та IREG-1, активність яких регулюється біологічноактивними речовинами. Експресія мРНК IREG-1 пригнічується білком гострої фази – гепцидином (hepcidin) **[**200, 201**]**, синтез якого стимулює інтерлейкін-6 [252], а гіпоксія – інгібує [198]. Фактор некрозу пухлин α пригнічує активність як IREG-1, так і DMT 1 [277]. Інгібувальний вплив прозапальних цитокінів на транспортери відіграє

виключну роль у розвитку гіпоферремії при запальних процесах.

У плазмі крові здорової людини міститься 4-7 мг заліза, а його концентрація протягом доби може значно варіювати від 12,5 до 30,4 мкмоль/л. Концентрація заліза в крові є найвищою у вранішні години між 7 і 10 годиною, а найнижчою у вечірні – між 20 і 22 [90]. За виразного дефіциту заліза, проявом якого є ЗДА, вміст його в сироватці зменшується. Нормальні рівні заліза в сироватці не виключають наявності латентного дефіциту заліза [140].

Перехід заліза в плазму також забезпечується гомологом церулоплазміну – гефестином (hephaestin) [145]. Ця назва була дана на честь грецького бога вогню Гефеста, який кував залізо (цит. за [108]). Гефестин виконує роль ферооксидази, завдяки чому Fe^{2+} перетворюється на Fe^{3+} та сполучається з плазмовим трансферином [259]. У здорової людини з трансферином плазми зв’язано 3-5 мг заліза, але через цей пул упродовж доби проходить 30-35 мг заліза, з якого тільки 1 мг припадає на частку абсорбованого заліза, а інше залізо – реутилізоване. Хоча первинною функцією трансферину є транспорт заліза, іншою його властивістю є здатність до хелатування заліза. Зв’язуючи залізо, трансферин запобігає пошкодженню клітин токсичними дериватами кисню, які утворюються в результаті редокс-реакцій ($Fe^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+}$) [89].

На мембранах багатьох клітин, в т.ч. еритроїдних, є рецептори трансферину (TfR, CD71), які мають високу спорідненість до заліза трансферину [26]. У сироватці крові також міститься розчинний TfR (sTfR), рівень якого зростає при дефіциті заліза і розглядається, як один з його маркерів [294]. Комплекс залізо-трансферин зв’язується на поверхні еритроїдних клітин з трансферриновим рецептором і шляхом ендоцитозу

потрапляє всередину клітини. Через 15-45 хв після утворення ендосоми відбувається сполучення останньої з лізосомою, наслідком чого є вивільнення вмісту ендосоми шляхом гідролізу. В ендосомі під дією редуктази відбувається перетворення іону Fe^{3+} у Fe^{2+}, який за допомогою DMT переходить у цитоплазму [220]. Залізо поповнює пул внутрішньоклітинного заліза, за участі феррохелатази приєднується до протопорфирину IX в мітохондріях та утворює гем. Після відщеплення заліза трансферриновий рецептор та апоферитин залишають клітину шляхом екзоцитозу, причому трансферриновий рецептор знову повертається на поверхню цитоплазматичної мембрани [228].

Депонування заліза здійснюється білками феритином і гемосидерином. Існує ціле сімейство тканиноспецифічних феритинів [27]. Феритинова форма зберігання заліза забезпечує його депонування, реутилізацію, а також певною мірою – циркуляцію. Із феритинової форми залізо здатне активно мобілізуватись. У найбільших кількостях феритин міститься в макрофагах кісткового мозку, селезінки, печінки і сидеробластах. За наростаючого дефіциту заліза кількість гранул феритина зменшується, аж до повного їх зникнення. Із феритина залізо здатне дуже швидко мобілізуватися для потреб організму [100, 293]. У разі надлишку заліза у організмі феритин перетворюється у гемосидерин [296]. Гемосидерин є малорозчинним комплексом кристалів заліза, який не вкритий білковим шаром, містить відносно небагато залишків денатурованого феритина, а також ліпіди. Гемосидерин виявляють в макрофагах і інших клітинах. Мобілізація заліза із гемосидерину відбувається повільно. Рівень феритину у сироватці розглядують як показник запасів заліза в організмі [140].

Етіологічним моментом у виникненні дефіциту заліза є хронічне

перевищення його втрат над доставкою. Від’ємний баланс заліза може спонукатись рядом причин, серед яких найважливішими є: недостатня кількість заліза у їжі, мала абсорбція заліза, хронічні крововтрати, витрати для потреб ембріона чи плода, втрати внаслідок внутрішньосудинного гемолізу з гемоглобінурією, порушення включення заліза в гем, комбінації вище означених факторів [44, 46, 268].

Патогенез дефіциту заліза відображує прогресуюче використання і збіднення депо заліза, а також порушення функцій залізозалежних ензимів, білків, рецепторів тощо. Послідовність стадій розвитку залізодефіциту можна представити у вигляді трьох стадій [76, 96].

На першій стадії відбувається зменшення кількості резервного пула заліза. Оскільки залізо надходить в організм у недостатній кількості, то використовується резервне залізо, яке надходить в периферичну кров. Спочатку використовується ферритин з макрофагів, як найбільш мобільна фракція, а потім – гемосидерин, більш повільний для обміну компартмент заліза. Від’ємний баланс заліза призводить до підсилення абсорбції цього мікроелементу в кишечнику та збільшення синтезу трансферину. Залізо, яке вивільняється з резервного компартмента дозволяє підтримувати вміст заліза в сироватці на нормальному рівні.

Якщо в першій стадії дефіцит заліза не ліквідується, то розвивається друга стадія. В цій стадії зменшується вміст заліза в сироватці крові з виснаженням запасів заліза, збільшується здатність трансферину зв’язувати залізо, зменшується коефіцієнт його насичення. Підсумком цього є зниження доставки заліза в кістковий мозок для синтезу гемоглобіну, що призводить до збільшення вмісту протопорфірину в еритроцитах. Розвивається тенденція до мікроцитозу, їх гіпохромія, збільшується мітотична активність еритробластів

та утворення еритропоетину.

У третій стадії спостерігається анемія, збільшення інтенсивності неефективного еритропоезу, зниження тривалості життя еритроцитів. Недостатність заліза призводить до зменшення речовин, які містять гемове залізо (міоглобіну, мітохондріальних цитохромів, каталази, пероксидази), і визначають клінічні негематологічні ознаки дефіциту заліза. ЗДА є відображенням глибокого від'ємного балансу заліза в організмі, її слід розглядати як окремий гематологічний синдром у синдромокомплексі багатогранних порушень, які спостерігаються в організмі при дефіциті заліза [29].

Для дефіциту заліза є властивими сидеропенічні негематологічні симптоми, чимало з яких проявляються набагато раніше від маніфестації ЗДА. Це атрофічні зміни шкіри, нігтів, волосся, слизових оболонок рота (сухість і тріщини шкіри на кінцівках, плоскі та посмуговані ламкі нігті – койлоніхія, "заїди" і ангулярний стоматит) [31, 298]. Уражуються слизові верхніх дихальних шляхів, трахеї, бронхів, стравоходу, шлунка, склер, що проявляється дистрофічними та атрофічними їх змінами. Спостерігається м'язова слабкість, наявні спотворення смаку, змінюється психоемоційний стан та поведінка. Механізм означених проявів пов'язують з дефіцитом залізозалежних рецепторів і ферментів, зокрема, оксидаз, які беруть участь в утворенні поперечних зшивок в колагенових білках [42, 263]. М'язова слабкість спостерігається у переважної більшості хворих. Пояснюють її не тільки анемічною гіпоксією, а і дефіцитом залізовмісного ферменту α-гліцерофосфатоксидази, порушенням обміну міоглобіну. Аналогічне походження має енурез у хворих на ЗДА. Часто хворі не здатні утримати сечу при кашлі, сміху, не здатні зупинити процес початого відходження сечі [25].

Залізо є структурним компонентом цитохромів і його дефіцит

обумовлює ураження найчутливішої до кисневого голодання епітеліальної тканини [184]. Цим залізодефіцит нагадує клінічні прояви дефіциту вітамінів групи В, які беруть участь у процесах біологічного окиснення. Як і названі гіповітамінози, дефіцит заліза проявляється стоматитом, глоситом, езофагітом, неінфекційним мембранозним ларингофаринготрахеобронхітом [208].

Як наслідок зниження активності окремих феропротеїнів, зменшується здатність парієтальних клітин шлунка синтезувати хлористоводневу кислоту. Порушення шлункової секреції може прогресувати до ахілії. У половини хворих на ЗДА виявляють атрофічний гастрит. Відомо, що зменшення кислотності шлункового соку сприяє порушенню всмоктування заліза [206].

За дефіциту заліза відбуваються атрофічні зміни по ходу всього травного каналу [73]. Проявами нестачі заліза можуть бути зміни функцій нервової системи [154]. Можуть з’являтись парестезії. Порушується робота гіпоталамуса, де найбільше представлені рецептори заліза [218]. Спотворення смаку (pica chlorotica), щеміння язика спостерігають як у дорослих так і дітей. Хворі мають пристрасть до поїдання крейди, вугілля, глини, землі, зубної пасти, крупів, тіста, сирого м’яса, льоду. Спостерігають пристрасть до запахів гасу, бензину, ацетона, гуталіна, гуми, мазуту, вихлопів машин тощо. Механізми спотворень смаку і нюху повністю не встановлені, але вони зникають після насичення депо заліза в організмі, і, у разі рецидивів дефіциту заліза, відновлюються [162, 177].

Зміни кількості дофамінових рецепторів і їх активності, пригнічення діяльності ензимів, які контролюють метаболічні процеси у головному мозку, лежать в основі психоемоційних розладів за дефіциту заліза [265].

Залізодефіцитні стани супроводжуються суттєвими порушеннями

електролітного обміну, що проявляється зміною вмісту іонів натрію, калію, кальцію та магнію в деяких органах [158]. При дефіциті заліза виявляється також гормональний дисбаланс [116], зокрема дисфункція нейроендокринних систем адаптації (гіпофізарно-адреналової, симпато-адреналової, епіфіза тощо). Доведено, що в умовах сидеропенії страждає і секреторна функція щитоподібної залози, внаслідок недостатньої активності йодидпероксидази [213]. Враховуючи, що дослідження в цьому напрямку носять поодинокий та переважно експериментальний характер, питання щодо впливу дефіциту заліза на тиреоїдний метаболізм вирішеним остаточно вважати не можна.

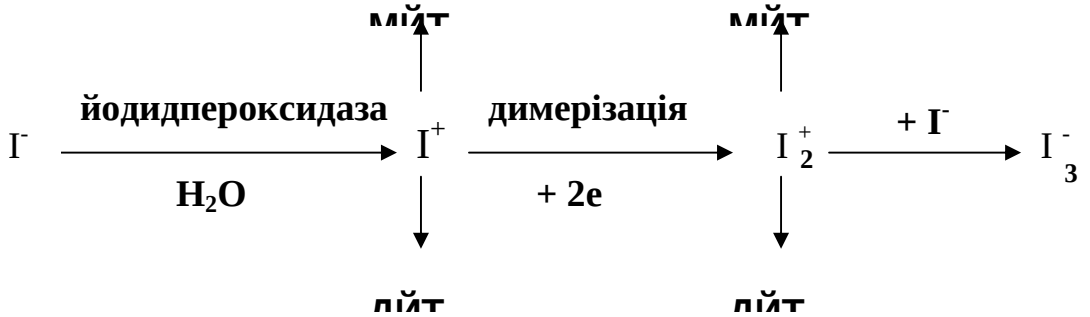
1.2. Тиреоїдний гомеостаз в умовах дефіциту заліза та вплив тиреоїдних гормонів на еритрон

Як зазначалося вище, залізо відіграє велику роль у підтриманні ендокринного гомеостазу. Експериментальними дослідженнями встановлено, що у щурів із залізодефіцитом спостерігається зниження рівня загальних тироксину та трийодтироніну в сироватці крові та порушення їхньої кінетики [153, 155, 156]. Виявлені зміни пояснювалися підвищеним рівнем використання тканинами тиреоїдних гормонів, порушенням трансформування T_4 в T_3 5’-дейодиназною системою печінки та інтраскапулярної бурої жирової тканини, а також високим рівнем основного обміну, тобто порушенням периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів, що властиво хронічним нетиреоїдним захворюванням [19, 124, 176, 258].

Дослідження Hess S.Y. et al. (2002) показали, що у щурів в умовах експериментальної залізодефіцитної анемії спостерігається зниження активності йодидпероксидази (тиреоїдної пероксидази), яка є залізовмісним ферментом. Доведено прямий корелятивний зв’язок між активністю

йодидпероксидази та рівнем сироваткового заліза [213]. Отже, спостерігається порушення біосинтезу тиреоїдних гормонів на одному з його основних етапів, оскільки йодидпероксидаза є основним чинником, що забезпечує включення йоду в процес біосинтезу тиреоїдних гормонів шляхом каталізації реакцій окиснення йодиду в молекулярний йод I^+, зв'язування I^+ з тирозином та окиснювальної конденсації йодтирозинів [48, 77, 79].

У розгорнутому вигляді реакції переходу від I^- до I^+ та I_2, а також вирогідні шляхи взаємодії з тирозиновими залишками можна представити наступним чином [54]:



Йодидпероксидаза (йодиназа, йодотирозиндейодаза, тиреопероксидаза, пероксидаза тироцитів – МКФ 1.11.1.8) [141] описана ще у 1944 р.; у цей же період розшифрована її біологічна роль [15]. Фермент локалізований в цитоплазмі апікальної частини тироцитів і міцно прикріплений до особливих частинок тиреоїдного гомогената, від яких звільняється лише після обробки протеолітичними ферментами [209, 215]. При електронномікроскопічному дослідженні йодидпероксидаза виявлена в органелах фолікулярних клітин: мікросомах (найбільший вміст ферменту), апараті Гольджи та везикулах. Мікросомальна фракція тироцитів є основним джерелом отримання йодидпероксидази у порівняно чистому вигляді [243].

Простетичною групою йодидпероксидази є залізопорфірин IX; він був виділений і знов асоційований з апоферментом. Оптимум pH фермента

лежить між 7,0-7,4; температурний оптимум – 37-40^{0}С. Очищений фермент оксилює 7,35 мкМ іонів йоду за 1 хв на 1 мг білка; число обертів його досягає 150000 за 1 хв. Активність ферменту підвищується в присутності H_2O_2, або генеруючих пероксид водню систем, таких як глюкозооксидаза, флавопротеїн, а також в присутності відновлених форм піридиннуклеотидів ($НАДН_2$ або $НАДФН_2$) та цитохромів. Реакція інгібується ціанідом, азидом, $Т_3$, $Т_4$, катіоуратами. Фермент стабілізується в присутності йодидів (KI) та тирозину [267]. Враховуючи виключну роль йодидпероксидази у біосинтезі тиреоїдних гормонів, стає зрозумілим, що в умовах зниженої активності цього ферменту внаслідок дефіциту заліза нормальний тиреоїдний гормоногенез неможливий. Адже йод, навіть у достатній кількості, не може бути включеним у молекулу йодтирозинів без достатньої активності даного ензиму.

Доведено, що у щурів в умовах експериментальної залізодефіцитної анемії є підвищеною концентрація дофаміну в екстрацелюлярному просторі структур гіпоталамо-гіпофізарної системи [251]. Збільшення концентрації дофаміну зумовлене зниженням активності моноамінооксигенази, яка є ферозалежним ферментом [157]. Дофамін у свою чергу, призводить до пригнічення секреції ТТГ гіпофізом [59, 64, 189], а це може бути ще одним із факторів, що сприяють порушенню біосинтезу тиреоїдних гормонів при сидеропенії. Саме цей механізм лежить в основі зниженої тиреотропної відповіді гіпофіза на стимуляцію тиреоліберином в щурів із ЗДА [191].

Зниження активності йодидпероксидази та тиреотропної функції гіпофізу призводить до виникнення змін у центральних ланках регуляції біосинтезу тиреоїдних гормонів, що не є характерним для нетиреоїдної патології.

Про формування тиреоїдної гіпофункції в умовах залізодефіциту можуть свідчити наступні епідеміологічні дані. Частота виявлення явного (клінічного, маніфестного) гіпотиреозу серед жінок складає 1,5-2%, серед чоловіків – 0,2%, а субклінічного – 7-10% та 2-3% відповідно [12, 239]. Тобто серед жінок частота виявлення гіпотиреозу (і маніфестного, і субклінічного) у 7-10 разів вище за чоловіків. Остаточної думки щодо причини різниці частоти виявлення гіпотиреозу в осіб різної статі немає. Статево-гормональними чинниками цю різницю важко пояснити – естрогени на відміну від андрогенів навпаки володіють стимулювальним впливом на щитоподібну залозу [304], хоча не можна відкинути вплив більшої поширеності серед жінок аутоімунних процесів, зокрема аутоімунного тиреоїдиту [303]. Частота виявлення залізодефіцитних анемій складає 10-12% серед жінок та 3-8% серед чоловіків [76, 113, 144]. У цьому випадку статева різниця пояснюється істотнішими втратами заліза жінками, ніж чоловіками (менорея, вагітність, лактація і т.д.). Із зазначених вище епідеміологічних даних видно, що частота виявлення гіпотиреозу та ЗДА в осіб різної статі є більш високою серед жінок. Враховуючи цей факт і дані щодо порушення біосинтезу тиреоїдних гормонів в умовах залізодефіциту, можна гіпотетично припустити, що причиною більшої частоти розвитку гіпотиреозу серед жінок, ніж у чоловіків, є висока розповсюдженість серед перших залізодефіцитних станів.

Вражають також відомості щодо показників обміну заліза у осіб із субклінічним гіпотиреозом. L.H. Duntas et al. (1999) при обстежені 57 жінок із субклінічним гіпотиреозом виявили, що в 29,8% випадків спостерігається латентний дефіцит заліза, а в 16% – клінічно виражений залізодефіцит [187].

Тобто частота виявлення дефіциту заліза у осіб із субклінічним гіпотиреозом істотно переважає частоту виявлення даного патологічного стану в популяції.

Таким чином, існують передумови для поєднаного перебігу даних патологічних станів (залізодефіциту та гіпотиреозу). Свідченням на користь такого припущення, може бути схожість клінічних проявів залізодефіциту та гіпотиреозу, а саме – зниження пам’яті, втомлюваність, слабкість, депресія, ламкість нігтів, тьмяність та випадіння волосся, блідість шкірних покривів, схильність до набряків, гіпохлоргідрія, закрепи, мікроцитарна, гіпохромна анемія, зниження статевої функції.

Цікавими в аспекті порушень секреторної функції щитоподібної залози при залізодефіцитних анеміях є відомості щодо впливу тиреоїдних гормонів на систему крові, зокрема на еритрон. Тиреоїдні гормони стимулюють еритропоез шляхом індукції секреції еритропоетину, збільшення чутливості до нього клітин кісткового мозку, а також безпосередньо, без участі еритропоетину, впливаючи на еритроїдні стовбурові клітини [6, 147, 152, 283]. Йодтироніни сприяють абсорбції заліза в кишечнику та беруть участь у регуляції синтезу феритину [180, 232, 237, 296]. Зменшення зазначених вище ефектів тиреоїдних гормонів, зумовлене зниженням гормоносинтетичної функції щитоподібної залози в умовах сидеропенії, ймовірно призводить, на нашу думку, до прогресування анемії та сприяє порушенням метаболізму заліза. У зв’язку із цим створюються передумови для формування «порочного кола» при ЗДА: дефіцит заліза → зниження рівня тиреоїдних гормонів → дефіцит заліза, анемія.

Відомо, що у фізіологічних концентраціях гормони щитоподібної залози підсилюють синтетичні процеси в клітинах еритроцитарного паростка кісткового мозку [270], синтез глікопротеїнів у мембранах еритроїдних

клітин, активність Ca^{2+}-АТФази, каталази та супероксидисмутази в еритроцитах [36, 285], полегшують надходження та утилізацію цими клітинами глюкози [306], покращують їх здатність до деформації [151], тобто спричиняють позитивний вплив на морфофункціональний стан червонокрівців. А порушення морфофункціональних властивостей еритроцитів супроводжується секвестрацією останніх у печінці, селезінці та мікроциркуляторному руслі, що сприяє розвитку анемії [108, 126]. Враховуючи дані про стимулювальний вплив тиреоїдних гормонів на всмоктування ціанокобаламіну в травному каналі [36], можна певним чином пояснювати виникнення B_{12}-дефіцитної анемії на тлі залізодефіцитної – так званої „диморфної анемії”.

1.3. Морфофункціональні властивості еритроцитів при залізодефіцитних станах

З реологічної точки зору кров – це рідке середовище з частинками різної форми, величини, походження і властивостями [106]. У патогенезі багатьох захворювань, в тому числі і ЗДА важливе місце належить гемореологічним та мікроциркуляторним розладам [52]. При ЗДА спостерігаються навколосудинні, судинні та внутрішньосудинні порушення мікроциркуляції [135]. У виникненні останніх визначну роль відіграють розлади морфофункціонального стану еритроцитів [136, 138].

Особливості будови еритроцитів, багаточисельність їх функцій змушують зосередитися на структурі їх мембрани, оскільки вона є єдиною органелою цих клітин [57]. Хоча мембрана складає лише 1% від загальної маси еритроцита, її роль у життєдіяльності еритроцитів надзвичайно велика [108]. Мембрана забезпечує еластичність еритроцита, його міцність,

довговічність, здатність проходити через вузькі отвори та канали. Завдяки властивостям мембрани еритроцити не прилипають до ендотеліальних клітин та не агрегують один з одним. Вона бере участь в обмінних процесах, вибірково та зворотньо приєднуючи гліколітичні ферменти, органічні фосфати тощо [137].

Згідно з сучасною “рідинно-мозаїчною” моделлю мембрана еритроцита є композитною структурою, основу якої становить бішарний фосфоліпідний матрикс, який пронизують інтегральні білки. Внутрішній та зовнішній ліпідні шари містять гідрофільні фосфатні групи фосфоліпідів, у яких гідрофобні ланцюги жирних кислот звернуті всередину. Зовнішній бік збагачений, в основному, фосфатидилхоліном та сфінгомієліном, тоді як внутрішній бік містить більше фосфатидилсерину. Бішар уявляє собою рідку структуру, в якій молекули, що його утворюють, здатні здійснювати різного роду рухи: сегментальну рухомість, обертальні рухи та латеральну дифузію [162, 231].

До внутрішнього боку клітинної мембрани, що звернений до цитоплазми, прилягають спеціальним чином організовані структурні білки, які утворюють цитоскелет еритроцита [182]. Завдяки динамічним якостям цитоскелету, зміни у його структурі дозволяють клітині проявляти еластичні властивості, змінювати свою форму [234].

Функціональна активність мембранних білків визначається їх високою конформаційною лабільністю. В основі цієї властивості лежить здатність білкової молекули здійснювати конформаційний перехід із напруженого стану (tensed, T) до розслабленого (relaxed, R) і зворотньо. Це призводить до змін третинної, а часто і четвертинної структури білка та змін взаємодії білків між собою [122].

Енергія конформаційних переходів білків у мембрані залежить від

щільності упаковки (мікров’язкості) мембранних ліпідів [227, 276]. Таким чином, рухомість білкових молекул та їх асоціація у мембрані контролюється ліпідами. Не тільки ліпіди впливають на конформацію мембранних білків, але і самі молекули білка модифікують бішар. Включення білка упорядкує фосфоліпідний бішар, робить його структуру більш жорсткішою [288].

Така складна організація мембран еритроцитів пов’язана з унікальними функціями, які притаманні мембранам в організмі, а саме: матричною, бар’єрною та механічною [1].

Виконуючи свою основну функцію (транспорт газів), еритроцит, пристосовуючись до форми мікроциркуляторного русла, змушений змінювати свою конфігурацію, адже, маючи власний діаметр 7-8 мкм, він проходить кровоносні капіляри діаметром до 3 мкм [67]. Це відбувається за рахунок здатності еритроцитів змінювати свою форму внаслідок дії зовнішніх сил. Здатність еритроцитів до деформування відноситься до важливих показників гемореології.

Здатністю до деформування володіють лише без’ядерні еритроцити людини, які є унікальними і дуже специфічними клітинами крові, ідеально пристосованими для максимального зв’язування кисню і транспорту його в тканини. Деформабельність еритроцитів залежить від еластичних властивостей мембрани. Співвідношення АТФ, іонів Ca^{2+}, Mg^{2+} при цьому повинно бути оптимальним [216, 273, 281]. На цей показник також істотно впливають значення pH, осмотичність та газовий склад крові, температура [173, 224]. Таким чином, здатність еритроцитів до деформації визначається різноманітними зовнішніми і внутрішніми факторами, станом метаболізму, які реалізують свій вплив через детермінанти деформації: внутрішню в’язкість, еластичність мембрани і “клітинну геометрію” [287].

Трансформація форми еритроцитів завжди призводить до зменшення їх здатності до деформування. Деформабельність еритроцитів – лімітуючий фактор тривалості життя червонокрівців. Нормальний еластичний еритроцит має здатність легко проходити через капіляри будь-якого діаметру і найменші отвори в синусах селезінки. При зменшенні здатності еритроцитів до деформації падає напруга кисню в тканинах, що неминуче призводить до виникнення гіпоксії [52]. Ригідні еритроцити здатні до оклюзії частини капілярного русла, погіршуючи мікроциркуляцію. Крім цього, погіршення реологічних властивостей еритроцитів супроводжується секвестрацією останніх у печінці, селезінці та мікроциркуляторному руслі, що сприяє розвитку анемії [126].

При ЗДА існують передумови для порушення деформабельності еритроцитів. Це, насамперед, інтенсифікація вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ), яка посідає вагоме місце у патогенезі залізодефіцитних станів [45]. Навіть за латентної нестачі заліза в організмі порушуються процеси ліпопероксидації, особливо в еритроцитах [4]. Зумовлена ВРОЛ гіперпродукція активних форм кисню супроводжується деструкцією ліпідного бішару еритроцитів і зміною внаслідок цього еластичності їхніх мембран, порушенням селективної проникливості, пригніченням інтенсивності гліколізу та зменшенням синтезу АТФ [69, 139]. АТФ оцінюється як домінуючий фактор змін здатності до деформації еритроцитів, оскільки є субстратом ендогенних протеїнкіназ, які фосфорилюють спектриновий комплекс [219], і тому його зменшення супроводжується порушенням цього процесу та зниженням деформабельності еритроцитів. Підсилює негативні впливи ВРОЛ і недостатність систем антиоксидантного захисту. При ЗДА визначається знижена активність глутатіонредуктази,

глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, супероксидисмутази [56, 222]. Зниження запасів заліза сприяє порушенню активності каталази, яка є залізовмісним ферментом [31], і також наділена потужними антиоксидантними властивостями. Ще однією причиною зниження деформабельності еритроцитів при залізодефіцитній анемії є високий ступінь анізо- та пойкілоцитозу при цьому захворюванні [133, 301]. Загальновизнаною є втрата еластичності та ригідизація мембран еритроцитів при зміні їх розмірів та форми [119].

Еритроцитам також притаманна здатність зв’язувати та транспортувати біологічно активні речовини, зокрема гормони, завдяки чому їм належить певна роль у процесах нейрогуморальної регуляції організму [55]. Проблема фізіологічного значення гормонодепонувальної функції еритроцитів обговорюється в науковій літературі упродовж трьох десятиріч. Піонерськими працями можна вважати дослідження інсуліндепонувальної функції еритроцитів (Л.І. Сандуляк, 1974). Пізніше експериментально доведена здатність еритроцитів у депонуванні катехоламінів та тиреоїдних гормонів [80, 195], а також встановлена роль цих клітин у підтриманні ендокринного балансу в організмі людини. Багато патологічних станів супроводжується порушенням здатності еритроцитів зв’язувати гормони [52], однак відомості про стан гормонодепонувальної функції червонокрівців при залізодефіцитній анемії відсутні.

Депонування гормонів еритроцитами відбувається за допомогою зв’язування із специфічними рецепторами на їх мембрані, а також шляхом накопичення безпосередньо у цитоплазматичному матриксі. На поверхні еритроцита різними методами виявлені рецептори, що здатні зв’язуватися з катехоламінами – β-адренорецептори [300]. Адренорецептори здатні за

рахунок функціональних груп активного центру зворотньо взаємодіяти з катехоламінами та їх ізостерами так, що ця взаємодія зумовлює виникнення ланцюга ензимо- і електрохімічних процесів, які призводять до змін функціонування клітини [256]. Існує думка, що стан рецепторного апарата клітин крові (у т.ч. еритроцитів) деякою мірою може відображувати і адренорецепцію біомембран різних клітин організму, зокрема судин, міокардіоцитів і бронхів, кісткового мозку [80]. Еритроцити поглинають більше 50% катехоламінів із середовища інкубації. У зв'язку із цим можна вважати, що в організмі існує еритроцитарна система депо і транспорту катехоламінів. Біологічне значення цієї системи полягає у запобіганні окислення та руйнування катехоламінів у кровоносному руслі при транспортуванні. Стан адренорецепторного апарату еритроцитів дозволяє також судити про функціональний стан симпато-адреналової системи та вплив порушень її регуляторних функцій на розвиток тієї чи іншої патології. Враховуючи те, що в умовах ЗДА має місце рефлекторна гіперкатехоламінемія [54], порушення процесів їх інактивації внаслідок змін функціонування моноамінооксигеназної системи [154, 254], виникають припущення щодо зміни катехоламіндепонувальної функції еритроцитів при сидеропенії.

Порівняно недавно встановлена здатність еритроцитів депонувати тиреоїдні гормони, у зв'язку із чим висловлено припущення про існування механізму регуляції тиреоїдного статусу, який не потребує модифікації секреторної функції щитоподібної залози [50]. Еритроцити ссавців здатні зв'язувати значні кількості тиреоїдних гормонів, насамперед T_3. Відомо, що внутрішньоеритроцитарна концентрація тиреоїдних гормонів у декілька разів перевищує таку в плазмі [199]. Враховуючи те, що мембрана еритроцита не

містить специфічних рецепторів тиреоїдних гормонів, її не можна розглядати як основний фактор депонування йодтиронінів. Точний механізм надходження тиреоїдних гормонів в еритроцит не встановлений, однак вважається, що T_4 поступає в еритроцит шляхом пасивної дифузії [228], а T_3 – полегшеної дифузії за допомогою Na^{2+}-залежної стереоспецифічної транспортної системи та тісно пов’язаний з транспортом ароматичних амінокислот [196, 197, 261]. Депонування тиреоїдних гормонів еритроцитами найімовірніше забезпечується наявністю цитоплазматичних сайтів зв’язування йодтиронінів [7]. Здатність еритроцитів депонувати тиреоїдні гормони залежить від фізико-хімічних факторів: кислотно-лужної рівноваги, об’єму та температури інкубувальної суміші, впливу ультрафіолетового опромінення [55, 193, 225]. Можливо вона також обумовлена і базальним рівнем тиреоїдного метаболізму.

Вагома роль еритроцитів у забезпеченні гомеостатичних процесів в організмі обґрунтовує необхідність комплексного вивчення показників їх морфофункціонального стану при різних патологічних станах, зокрема при залізодефіцитній анемії, що можливо дасть нові уявлення про патогенетичні ланки цього захворювання.

РОЗДІЛ 2
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

В основі клінічних досліджень лежать спостереження за 108 хворими на залізодефіцитну анемію, які знаходились на стаціонарному лікуванні в гематологічному відділенні Лікарні швидкої медичної допомоги (м. Чернівці) в період 2003-2006 рр. За даними анамнезу пацієнти не мали захворювань щитоподібної залози в минулому. Контрольну групу для порівняльних досліджень склали 30 практично здорових осіб різного віку.

Характеристика хворих на залізодефіцитну анемію та практично здорових осіб залежно від віку наведена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Розподіл хворих на залізодефіцитну анемію та практично здорових осіб залежно від віку

Вікові групи	Практично здорові особи		Хворі на залізодефіцитну анемію	
	Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%
Юнацька	9	30,01	21	19,44
Зріла	13	43,33	67	62,04
Похила	8	26,66	20	18,52
Всього	30	100	108	100

Вік хворих коливався від 16 до 74 років. Середній вік складав 44±19 років. Подібний віковий ценз зафіксований і серед донорів.

Серед обстежених хворих було: 21 (19,44%) особа юнацького (17-21 років чоловіки, 16-20 років жінки), 67 (62,04%) – зрілого (21-60 років чоловіки, 20-55 років жінки) та 20 (18,52%) осіб похилого віку (60-75 років чоловіки, 55-75 років жінки).

Серед хворих на залізодефіцитну анемію переважали жінки – 82

(75,92%), чоловіки складали 24,08% (26 хворих). Співвідношення жінок і чоловіків склало 4:1.

Середня тривалість захворювання складала 6,7±1,2 роки.

Діагноз залізодефіцитної анемії у обстежених хворих верифікувався на підставі характерних клінічних ознак (анемічний та сидеропенічний синдроми), зміни показників гемограми (зниження вмісту гемоглобіну, зменшення кількості еритроцитів, зниження колірного показника) та метаболізму заліза (зменшення вмісту заліза та феритину в плазмі крові, підвищення рівня загальної залізозв'язувальної здатності сироватки, зменшення відсотка насиченості трансферину залізом).

Залізодефіцитна анемія з тяжким перебігом (гемоглобін менше 70 г/л) діагностована у 60 (55,55%) пацієнтів, середнього ступеня тяжкості (гемоглобін – 71-90 г/л) – у 33 (30,55%) осіб, легкого ступеня тяжкості (гемоглобін більше 91 г/л) – у 15 (13,88%) хворих (рис. 2.1).

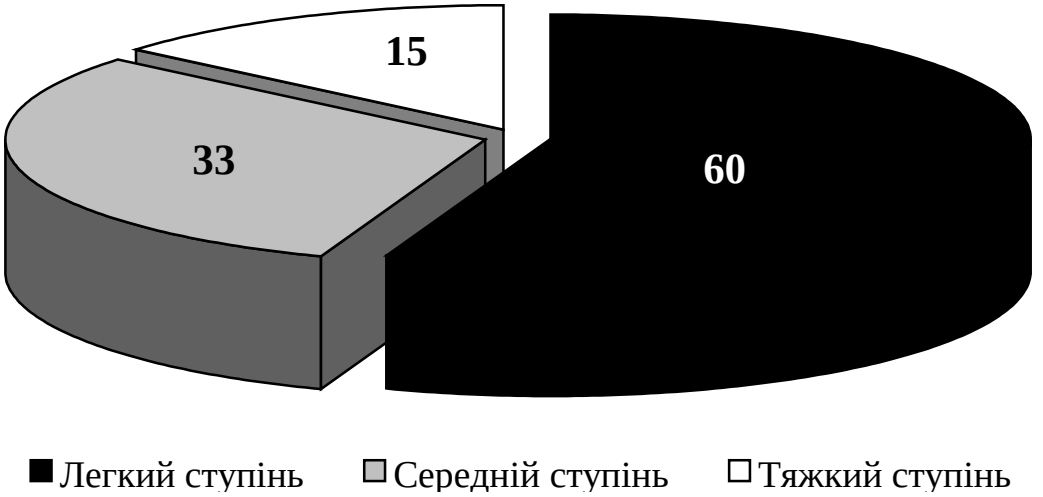


Рис. 2.1 Розподіл хворих на залізодефіцитну анемію залежно від ступеня тяжкості захворювання

Причиною розвитку залізодефіцитної анемії у 23 (21,20%) хворих була гіперполіменорея; у 31 (28,70%) пацієнта – менорагії, зумовлені міомою матки; у 26 (24,07%) хворих – кровотечі з різних відділів травного каналу в анамнезі; у 24 (22,22%) пацієнтів – підвищена потреба в залізі (багаторазова

вагітність, інтенсивний ріст тощо), у 4 (3,70%) хворих – нераціональне харчування.

Характеристика основних скарг та об‘єктивних даних хворих на залізодефіцитну анемію наведена в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

Загальна характеристика основних скарг та об’єктивних даних у хворих на залізодефіцитну анемію

Клінічні ознаки	**Кількість хворих**	
	Абсолютна кількість випадків (n=108)	Відсоток спостережень
Блідість шкіри	105	97,22 %
Задишка	97	89,81 %
Тахікардія	83	76,85 %
Загальна слабість	108	100,0 %
Запаморочення	91	84,25 %
Підвищена втомлюванність	108	100,0 %
Зниження пам’яті	88	81,48 %
М’язова слабкість	102	94,44 %
Головний біль	76	70,37 %
Сухість шкіри	84	77,77 %
Набряки кінцівок	55	50,92 %
Мерзлякуватість	81	75,00 %
Біль у серці	42	38,88%
Ламкість нігтів	69	63,88 %
Койлоніхія	24	22,22%
Випадіння волосся	41	37,96 %
Спотворення смаку	39	36,11 %
Заїди	17	15,74 %
Спотворення нюху	13	12,04 %
“Блакитні склери”	19	17,59 %
Щеміння язика	2	1,85 %
Нічний енурез	1	0,09 %
Утруднення ковтання	3	2,77 %
Субфебрилітет	1	0,09 %

У дослідження включені також 11 хворих на анемію хронічного захворювання (6 чоловіків та 5 жінок) віком 28-72 роки, які знаходилися на

стаціонарному лікуванні в гематологічному відділенні Лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці. Усі хворі надходили у відділення з попереднім діагнозом залізодефіцитної анемії, який в процесі діагностичного пошуку виключався, а верифікувався діагноз анемії хронічного захворювання. У 7 хворих причиною розвитку анемії був хронічний гепатит змішаної етіології різних ступенів активності, у 2 – хронічний пієлонефрит, у 1 – хронічний коліт, у 1 – негоспітальна пневмонія.

Також обстежено 8 хворих на залізодефіцитну анемію із попередньо підтвердженим в Обласному ендокринологічному диспансері (м. Чернівці) синдромом первинного гіпотиреозу (7 жінок та 1 чоловік) віком від 27 до 52 років. Первинний гіпотиреоз у цих пацієнтів був вперше виявленим, а хворі на момент поступлення у стаціонар знаходилися у стадії субкомпенсації захворювання.

Хворі обстежувалися в перші дні перебування в стаціонарі до та після лікування.

2.1. Методи дослідження

Хворим на залізодефіцитну анемію при надходженні в стаціонар проводилися загальноклінічні обстеження (опитування, фізичне обстеження, комплекс клінічних, біохімічних досліджень), а також використані сучасні імуноферментні, цитохімічні та фільтраційні методи дослідження (визначення вмісту вільних тиреоїдних гормонів та ТТГ в плазмі крові, вмісту феритину в плазмі крові, деформабельності еритроцитів, проникливості еритроцитарних мембран, гормонодепонувальних функцій еритроцитів).

Дослідження проводилися у клініці кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету на базі Лікарні швидкої медичної допомоги (м. Чернівці).

Кров для дослідження у хворих брали з ліктьової вени вранці, натще в об’ємі 8-10 мл. У якості стабілізаторів використовували гепарин або 3,8% розчин цитрату натрію (при вивченні морфофункціональних властивостей еритроцитів).

Кількість еритроцитів обчислювали шляхом підрахунку клітин в камері Горяєва, гемоглобін визначали гемоглобінціанідним методом. Вміст заліза в плазмі крові та залізозв’язувальну здатність сироватки (ЗЗЗС) досліджували ферозиновим методом (ТОВ НВП „Філісіт-Діагностика”, Україна). Нормальні показники вмісту заліза в плазмі крові становили 8,8-27,0 мкмоль/л для жінок та 9,5-29,9 0 мкмоль/л для чоловіків, ЗЗЗС – 44,8-76,1 мкмоль/л. Також обчислювали відсоток насичення трансферину залізом (залізо плазми * 100/ ЗЗЗС). Вміст феритину визначався імуноферментним методом з використанням набору реагентів “Microwell ELISA human ferritin enzyme immunoassay kit” (Diagnostic Automation Inc., США) з показниками нормальних величин від 20 до 300 мкг/л і межею чутливості – 5 мкг/л.

Оцінка тиреоїдного гомеостазу полягала у визначенні вмісту в плазмі крові тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (T_4) та вільного трийодтироніну (T_3), а також обчисленні індексу периферичної конверсії вільних тиреоїдних гормонів (T_3/T_4). Дослідження вмісту вільних тиреоїдних гормонів та ТТГ в плазмі крові виконували за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій “RT-2100C” („Rayto Electronics Inc.”, Китай). Вміст ТТГ у плазмі крові визначали з

використанням набору реагентів ТТГ-ИФА (ООО „Хема-Медика”, Росія) з показниками нормальних величин від 0,3 до 4,0 мМО/л і межею чутливості – 0,05 мМО/л. Для дослідження вмісту вільних тиреоїдних гормонів використовували набори реагентів СвТ3-ИФА та СвТ4-ИФА (ООО „Хема-Медика”, Росія). Нормальні показники для вільного T_4 становили 10-35 пмоль/л (для людей старше 60 років – 10-21 пмоль/л), для вільного T_3 – 2,5-5,5 пмоль/л. Чутливість методу складала 1,2 пмоль/л для вільного T_4 і 0,2 пмоль/л для вільного T_3.

Морфофункціональний стан еритроцитів оцінювали за їх здатністю до деформації, а також проникливістю їхніх мембран. Здатність еритроцитів до деформації вивчали за методом Tannert C. і Lux W. [289] у модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової [130]. Даний метод, заснований на вільній фільтрації суспензії еритроцитів через фільтри з розміром пор порядку поперечного розміру еритроцитів або меншого за нього. Визначення деформабельності еритроцитів полягає у розрахунку відношення часу розтікання фізіологічного розчину до часу розтікання 60% суспензії відмитих еритроцитів на збеззоленому фільтрі.

Проникливість еритроцитарних мембран визначали за методом В.М. Колмакова та В.Г. Радченко [68]. Еритроцити у кількості 0,3 мл розводили фізіологічним розчином у співвідношенні 1:2 і по 0,1 мл суспензії поміщували в 7 центрифужних пробірок. Згодом у кожну пробірку добавляли по 5 мл робочого розчину зі зростаючою концентрацією сечовини. Використовували робочі суміші ізотонічних розчинів сечовини (18 г/л) та хлористого натрію (8,5 г/л) у наступних об’ємних співвідношеннях: 40:60, 45:55, 50:50, 55:45, 60:40, 65:35. У 7-му пробірку наливали 5 мл ізотонічного розчину сечовини. Вона слугувала еталоном 100% гемолізу для досліджуваної проби еритроцитів, із яким порівнювали всі інші пробірки. Через 2-3 хвилини проби обережно перемішували, центрифугували і визначали оптичну щільність надосадової рідини кожної пробірки шляхом фотометрування їх із зеленим світлофільтром проти дистильованої води.

Ступінь гемолізу виражали у відсотках оптичної щільності кожної проби по відношенню до оптичної щільності еталону 100% гемолізу.

Серед гормонодепонувальних функцій еритроцитів оцінювали їх здатність зв'язувати катехоламіни та тиреоїдні гормони. Стан катехоламіндепонувальної функції еритроцитів вивчали цитохімічним методом за Г.І. Мардар, Д.П. Кладієнко (1986) [80]. Мазки крові фіксували у 2% розчині біхромату калію і витримували у термостаті (t – 37-39^{0}C) 24 години. Промивали дистильованою водою і відразу фарбували 2% розчином азотнокислого срібла, знову промивали дистильованою водою, після чого фарбували у водному розчині еозину. На сухі мазки наносили канадський бальзам, покрівельне скельце і проводили мікроскопію при об. 40, ок. 15. Оцінку забарвлення катехоламінів в еритроцитах проводили за морфометричними критеріями визначення середньої кількості катехоламінів у розрахунку на один еритроцит.

Здатність еритроцитів депонувати тиреоїдні гормони визначали шляхом порівняння вмісту гормонів щитоподібної залози в плазмі крові та в інкубаційному середовищі [50]. Еритроцити після видалення лейкоцитарної плівки та відмивання вносили до інкубаційного середовища (ізотонічний розчин NaCl) у співвідношенні відповідно до попередньо визначеного гематокриту. Інкубацію здійснювали у термостаті при температурі 37^{0}C упродовж 30 хв. Після завершення інкубації суспензію еритроцитів центрифугували, відбирали супернатант та визначали у ньому вміст вільних T_4 та T_3.

Отриманий в результаті досліджень цифровий матеріал систематизувався. Результати оцінювали за допомогою дескриптивного та дисперсійного аналізів. У разі нормального розподілу вибірок (тест Шапіро-Уілка) обробка матеріалу для множинного порівняння груп проводилася за критерієм Ньюмена-Кейлса, для парного – за t-критерієм Стьюдента. За інших обставин використовували непараметричні статистичні методи: для множинного порівняння – критерій Краскела-Уоліса, для парного – ранговий

U-критерій Манна-Уітні (у випадку незалежних вибірок) та критерій Вілкоксона (у випадку залежних груп). Здійснювали також кореляційний аналіз з визначенням коефіцієнту кореляції та критерію його вірогідності (параметричний кореляційний метод Пірсона, непараметричний метод рангової кореляції Спірмена) [39, 75]. Статистична обробка виконувалась на персональному комп'ютері „Athlon XP 2.0" за допомогою програми „Statistica 5.5" (StatSoft Inc., США) [105]. Достовірною вважали ймовірність помилки менше 5% ($p<0,05$).

РОЗДІЛ 3
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Постановка досліду та об’єкт досліджень

Експериментальні дослідження проведено на 60 самках білих неінбредних щурів з вихідною масою тіла 100-150 г. При виборі тварин виходили з того, що білі щури є найбільш зручними для групового експерименту. При проведенні дослідів дотримувалися основних правил GLP (1981), Правил проведення робіт з використанням лабораторних тварин (1977), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (1986), Директиви ЄЕС № 609 (1986) та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р «Про міри по подальшому вдосконаленню організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин».

Для вирішення поставлених завдань проведено 2 серії експериментів (табл. 3.1.): I серія – визначення функціональної активності щитоподібної залози в щурів із експериментальною постгеморагічною залізодефіцитною анемією; II серія – вивчення тиреоїдного гомеостазу в щурів із експериментальною десфераліндукованою залізодефіцитною анемією на фоні Феротерапії.

У I серії досліду тварини були розподілені на дві експериментальні групи: 1-ша група (контрольна) – 10 інтактних щурів, які виводилися з експерименту одночасно з дослідними для визначення контрольних показників; 2-га група (ПГЗДА) – 10 тварин із експериментальною постгеморагічною залізодефіцитною анемією, яку моделювали шляхом ексфузій крові з бічної вени хвоста у кількості 0,5 мл через кожні 4 доби, при загальній кількості ексфузій – 6. Для фіксації тварин використовували плексигласові пенали.

У II серії досліду було сформовано п’ять експериментальних груп: 1-ша (контрольна) – 10 інтактних щурів; 2-га група (ДФЗДА) – 8 щурів із

десфераліндукованою залізодефіцитною анемією; 3-тя група (ДФЗДА+Ф) – 8 дослідних тварин із залізодефіцитною анемією, які отримували залізо; 4-та група (ДФЗДА+Ф+І) – 8 щурів із залізодефіцитною анемією, які отримували препарати заліза та йоду; 5-та група (ДФЗДА+Ф+Т) – 6 тварин із залізодефіцитною анемією, які отримували препарати заліза та L-тироксину (табл. 3.1.). Залізодефіцитну анемію у цій серії дослідів моделювали шляхом щоденного внутрішньоочеревинного уведення дефероксаміну (Desferal, “Novartis Pharma”, Швейцарія) дослідним тваринам у дозі 10-20 мг/100 г маси тіла впродовж 10 днів. Феротерапія полягала у щоденному внутрішньо-очеревинному введенні поліізомальтозату заліза (Феррум Лек, “LEK d.d.”, Словенія) з розрахунку 2,5 мг препарату на тварину протягом двох тижнів [74]. Йод тварини 4-ої групи отримували у вигляді калію йодиду (Калій йодид-200, “Berlin-Chemie”, Німеччина) з розрахунку 20 мкг/100 г маси тіла, який уводили щоденно внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду через тиждень після початку Феротерапії. Щурам 5-ої експериментальної групи тироксин (L-тироксин 100, “Berlin-Chemie”, Німеччина) уводили внутрішньошлунково на 1%-ному водному розчині харчового крохмалю в дозі 0,2 мкг/100 г маси тіла щоденно паралельно із феротерапією.

Експериментальні дослідження проведені у зимову пору року. Усі тварини під час досліджень знаходилися у віварію Буковинського державного медичного університету, на стандартному раціоні, в пластикових клітках (5-8 особин в 1 клітці), з вільним доступом до їжі та води. З метою профілактики йодної недостатності у воду, яку споживали тварини, додавали 2 краплі 5% спиртового розчину йоду на 1000 мл. Дослідження виконували у спеціальному приміщенні в умовах звичайного світлового режиму, при температурі оточуючого повітря 20-22^{0}С та вологості 40-45%. Перед початком експерименту впродовж тижня тварин адаптовували до нових умов існування та харчового раціону. Протягом цього терміну з метою зменшення стресового навантаження під час експериментальних маніпуляцій щурів щодня виймали з кліток та тримали у руках, що сприяло звиканню тварин до дослідників.

Таблиця 3.1

Характеристика експериментальних досліджень

Групи експериментальних тварин	Кількість тварин	Маніпуляції чи речовини, які уводились	Доза	Кратність уведення	Шлях уведення
І серія – експериментальна постгеморагічна залізодефіцитна анемія (ПГЗДА)					
Контрольна група	10	-	-	-	-
ПГЗДА	10	Ексфузії 0,5 мл крові з бічної вени хвості через кожні 4 доби	-	-	-
ІІ серія – експериментальна десфераліндукована залізодефіцитна анемія (ДФЗДА)					
Контрольна група	10	-	-	-	-
ДФЗДА	8	Десферал	10-20 мг/100 г	щоденно, 1 раз на добу впродовж 10 днів	в/очеревинно
ДФЗДА+Ф	8	Десферал + *феррум-лек*	2,5 мг/ тварина		в/шлунково
ДФЗДА+Ф+І	8	Десферал + феррум-лек + *калію йодид*	20 мкг/ 100 г	щоденно, 1 раз на добу, через тиж-день після феротерапії добу впро-довж 7 днів	в/шлунково
ДФЗДА+Ф+Т	6	Десферал + феррум-лек + *L-тироксин*	0,2 мкг/ 100 г	щоденно, 1 раз на добу впродовж 14 днів	в/шлунково на 1% розчині харчового крохмалю

3.2. Методи досліджень

Дослідних тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом. Для гістологічного дослідження матеріал забирали у тварин всіх груп. Одразу ж після видалення щитоподібної залози, її зважували і вирізали з середньої частини шматочки для гістологічного дослідження. Матеріал фіксували упродовж 2-3 тижнів в 10%-ному розчині нейтрального формаліну з трьохразовою зміною фіксатора, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації, після чого заливали у парафінові блоки. Виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5-6 мкм та зафарбовували гематоксилін-еозином. Гістологічні препарати досліджували у

світлооптичному мікроскопі „МБД-6” . Цей метод дає можливість вивчити морфологічну структуру щитоподібної залози в нормі, а також визначити характер і глибину її морфологічних змін при залізодефіцитній анемії.

Вагоме місце серед морфологічних досліджень посідають кількісні методи, які дають можливість більш об’єктивно оцінювати морфофункціональний стан гістологічних структур в нормі, а також прослідкувати закономірності перебігу компенсаторних, пристосувальних та патологічних процесів в них. Для об’єктивної характеристики морфологічних змін щитоподібної залози проводили її морфометрію з використанням програми для аналізу зображень „ВидеоТесТ-Размер 5.0” (ООО ВидеоТесТ, Росія). Зображення зрізів щитоподібної залози отримували за допомогою відеосистеми, що створена та розроблена за участю здобувача (деклараційний патент України на корисну модель “Пристрій для отримання цифрових зображень гістологічних мікропрепаратів” №U12557 від 15.02.2006) і складається з цифрової фотокамери „OLYMPUS μ[mju:] 410 digital” (Японія), штативу-триноги „Continent B_1”, мікроскопа „БІОЛАМ Р-12”, USB-кабелю та персонального комп’ютера „Athlon XP 2.0”.

Визначали такі морфометричні показники: площу фолікула (S фолікула), площу колоїду (S колоїду), площу фолікулярного епітелію (S фолікулярного епітелію), середню площу тироцита (S тироцита), середню висоту тироцита (H тироцита). Також обчислювали морфологічні індекси функціональної активності щитоподібної залози: фолікулярно-колоїдний індекс (ФКІ) за формулою 3.1 та індекс накопичення колоїду (ІНК) за формулою 3.2.

$$\text{ФКІ} = \frac{\textbf{S фолікулярного}}{\textbf{S колоїда}}, \quad \text{де ФКІ – фолікулярно-колоїдний індекс} \qquad \text{(формула 3.1)}$$

$$ІНК = \frac{D}{2 \times H},$$ де ІНК – індекс накопичення колоїду, D – середній діаметр фолікула, H – висота тироцита (формула 3.2)

Морфометричними ознаками підвищення функціональної активності щитоподібної залози слугували зменшення площі фолікула, індексу накопичення колоїду, збільшення площі фолікулярного епітелію, площі тироцита, його середньої висоти та фолікулярно-колоїдного індексу.

Морфометричними тестами зниження функціональної активності щитоподібної залози вважали збільшення площі фолікула, індексу накопичення колоїду, зменшення площі фолікулярного епітелію, площі тироцита, його середньої висоти та фолікулярно-колоїдного індексу [131].

Дослідження вмісту вільних тиреоїдних гормонів та ТТГ в плазмі крові, показників морфофункціонального стану еритроцитів та їх здатності депонувати гормони, а також статистична обробка отриманих результатів виконувалися за методами, що описані вище.

РОЗДІЛ 4
ЗМІНИ ТИРЕОЇДНОГО ГОМЕОСТАЗУ, МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ ТА ЇХ ГОРМОНОДЕПОНУВАЛЬНІ ФУНКЦІЇ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ У ХВОРИХ РІЗНОГО ВІКУ

4.1. Функціональна активність щитоподібної залози та тиреотропна функція гіпофіза при залізодефіцитній анемії залежно від віку хворих

У патогенезі багатьох захворювань, в т.ч. залізодефіцитної анемії, вагому роль відіграють порушення ендокринного гомеостазу. Останнім часом активно вивчається функціональна активність щитоподібної залози при анемічному синдромі різного ґенезу [9, 110]. Це зумовлено виключним значенням тиреоїдних гормонів у регуляції еритропоезу, адже йодтироніни стимулюють ріст еритроїдних колоній, беруть участь у регуляції диференціювання клітин червоного паростка, підвищують продукцію еритропоетину тощо [181, 270]. Окрім цього, тиреоїдні гормони чинять стимулювальний вплив на всмоктування заліза в травному каналі та регулюють синтез феритину [36, 296]. Є повідомлення про ураження інтратиреоїдального метаболізму йоду та порушення секреторної функції щитоподібної залози при дефіциті заліза [213]. Проте відомості щодо змін тиреоїдного гомеостазу при залізодефіцитній анемії стосуються переважно експериментальних даних, а в малочисельних клінічних дослідженнях віковий аспект порушень функціональної активності щитоподібної залози при залізодефіцитних станах не вивчався.

У зв‘язку з цим метою дослідження, представленого у цьому підрозділі, стало вивчення функціональної активності щитоподібної залози та тиреотропної функції гіпофіза при залізодефіцитній анемії у хворих різних вікових груп.

Дослідження проведені у 108 хворих на залізодефіцитну анемію (82 жінки і 26 чоловіків), віком від 16 до 74 років. Обстежена також група із 30 практично здорових людей різного віку. За статевим складом суттєвої різниці між групами хворих і здорових людей не було.

Для проведення порівняльного аналізу отриманих даних хворі та практично здорові особи були розподілені на групи залежно від віку.

У всіх обстежених визначали вміст у плазмі крові вільного тироксину, вільного трийодтироніну та тиреотропного гормону, а також обчислювали індекс конверсії вільних тиреоїдних гормонів.

Забір крові для досліджень проводили вранці натще після 12-15 год. голодування. Дослідження проводились у хворих до початку лікування в перші дні перебування хворих в стаціонарі.

Аналіз результатів дослідження показав, що у практично здорових осіб (n=30) усіх вікових груп показники тиреоїдного статусу знаходяться в межах нормальних коливань (табл. 4.1.1).

Таблиця 4.1.1.

Функціональна активність щитоподібної залози у практично здорових (M±SEM)

Показник	Практично здорові особи (n=30)
ТТГ, мМО/л	1,97±0,08
Вільний T_4, пмоль/л	20,95±0,53
Вільний T_3, пмоль/л	4,46±0,19
Вільний T_3/ Вільний T_4	0,212±0,004

Для дослідження вікової динаміки показників тиреоїдного гомеостазу проведено їх порівняльний аналіз. Як видно з табл. 4.1.2, функціональна активність щитоподібної залози залежить від віку, про що свідчать зміни вмісту вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові. Так, найнижчі значення вмісту вільного T_4 зафіксовано в практично здорових осіб похилого віку, причому цей показник був меншим за такий у донорів юнацького та зрілого віку на 12 % ($p<0,05$) та 10% ($p<0,05$) відповідно. У людей похилого віку

також спостерігається зменшення вмісту вільного T_3 в плазмі крові порівняно із особами юнацького віку (на 25%, $p<0,05$) та зрілого віку (на 21%, $p<0,05$). Значення вмісту вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові донорів юнацького та зрілого віку між собою вірогідно не відрізнялися.

Таблиця 4.1.2.

Функціональна активність щитоподібної залози у практично здорових осіб залежно від віку (M±SEM)

Показник	Юнацький вік (n=9)	Зрілий вік (n=13)	Похилий вік (n=8)
ТТГ, мМО/л	2,17±0,09	1,93±0,08	1,81±0,10 *
Вільний T_4, пмоль/л	21,75±0,72	21,46±0,50	19,23±0,47 * **
Вільний T_3, пмоль/л	4,91±0,23	4,65±0,17	3,64±0,19 * **
Вільний T_3/ Вільний T_4	0,224±0,005	0,217±0,002	0,189±0,006 * **

Примітка: * - різниця вірогідна проти групи осіб юнацького віку ($p<0,05$); ** - різниця вірогідна проти групи осіб зрілого віку ($p<0,05$)

Зазначені результати вказують на помірне зниження гормонопродукувальної функції щитоподібної залози із віком, що проявляється зменшеним вмістом вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові похилих людей. Найвідчутніших змін в людей цього віку зазнає значення вмісту вільного T_3, що, ймовірно, пов’язано із уповільненням периферичної конверсії T_4 в T_3. Показник конверсії вільних тиреоїдних гормонів у донорів похилого віку (табл. 4.1.2) є нижчим ніж у юних та зрілих осіб (на 15 та 13% відповідно, $p<0,05$ в обох випадках).

Від’ємна вікова динаміка показників вмісту вільних тиреоїдних гормонів не супроводжується наростанням концентрації ТТГ (табл. 4.1.2), навпаки спостерігається тенденція до зниження тиреотропної функції гіпофіза. У практично здорових людей зрілого та похилого віку значення вмісту ТТГ в плазмі крові менші за аналогічний показник в юних осіб (на 11 та 17% відповідно). Таким чином, можна стверджувати про деяке зниження із віком

чутливості тиреотропоцитів гіпофіза до регулювального впливу гормонів щитоподібної залози за механізмом зворотнього зв'язку.

Отже, в здорових осіб спостерігається певна варіабельність показників тиреоїдного статусу, яка полягає у помірному зниженні із віком секреторної функції щитоподібної залози, тиреотропної функції гіпофіза та периферичної конверсії тиреоїдних гормонів. Зазначені зміни найбільш показовими є в групі практично здорових людей похилого віку. Припускаємо, що такі зміни зумовлені поступовим уповільненням метаболічних процесів в організмі людини в процесі життєдіяльності. Проте, необхідно відзначити, що жоден з досліджуваних показників тиреоїдного гомеостазу в обстежених донорів не виходить за межі нормальних коливань. Виявлені вікові особливості тиреоїдного гомеостазу в здорових людей в цілому збігаються із результатами епідеміологічних досліджень [175].

У хворих на залізодефіцитну анемію спостерігаються істотні порушення тиреоїдного гомеостазу. Як свідчать результати гормональних досліджень, що наведені у табл. 4.1.3, при залізодефіцитній анемії визначається зниження вмісту вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові. Так, рівень вільного T_4 в хворих із дефіцитом заліза був на 33% ($p<0,01$), а вільного T_3 – 40% ($p<0,001$) нижчим, ніж у практично здорових осіб.

Таблиця 4.1.3.

Функціональна активність щитоподібної залози у практично здорових осіб та хворих на залізодефіцитну анемію (M±SEM)

Показник	**Практично здорові особи (n=30)**	**Хворі на ЗДА (n=108)**
ТТГ, мМО/л	1,97±0,08	1,54±0,06 *
Вільний T_4, пмоль/л	20,95±0,53	14,14±0,49 *
Вільний T_3, пмоль/л	4,46±0,19	2,71±0,11 *
Вільний T_3/ Вільний T_4	0,212±0,004	0,192±0,004 *

Примітка: * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,05$)

Одночасно спостерігається уповільнена периферична конверсія вільних тиреоїдних гормонів. Водночас виявлено пригнічення тиреотропної функції гіпофіза в хворих на залізодефіцитну анемію, що проявлялося зниженням вмісту ТТГ в плазмі крові на 22% порівняно із здоровими донорами ($p<0,01$).

Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити існування тісних взаємозв'язків між показниками тиреоїдного гомеостазу та ферокінетики в хворих на залізодефіцитну анемію. Як видно з табл. 4.1.4, найбільшим коефіцієнт кореляції був між вмістом вільних тиреоїдних гормонів та феритину в плазмі крові, дещо меншим – між вмістом вільних тиреоїдних гормонів та заліза в плазмі крові. Це підтверджує відомості про ферозалежність зниження гормонопродукувальної функції при залізодефіцитній анемії внаслідок порушень інтратиреоїдального метаболізму йоду [213], що зумовлено недостатньою активністю тиреоїдної пероксидази, яка є залізовмісним ферментом.

Прямий кореляційний зв'язок помірної сили між вмістом ТТГ в плазмі крові та показниками ферокінетики вказує на можливий вплив дефіциту заліза на тиреотропну функцію гіпофіза. Враховуючи дані щодо підвищеного рівня дофаміну в структурах головного мозку при сидеропенії [251], певною мірою можна пояснити відсутність адекватної гіпофізарної реакції на зменшення вмісту тиреоїдних гормонів у пацієнтів із залізодефіцитною анемією.

Таблиця 4.1.4.

Коефіцієнти кореляції між вмістом гемоглобіну, показниками ферокінетики та тиреоїдного гомеостазу в хворих на залізодефіцитну анемію

Показник	Гемоглобін	Залізо плазми	Феритин
ТТГ	0,31 *	0,37 *	0,46 *
Вільний T_4	0,43 *	0,61 *	0,68 *
Вільний T_3	0,36 *	0,55 *	0,62 *
Вільний T_3/ Вільний T_4	- 0,11	0,16	0,08

Примітка: * – кореляційний зв'язок статистично вірогідний ($p<0,05$)

У зв’язку із цим, можна стверджувати про вагому роль дефіциту заліза у розвитку порушень тиреоїдного гомеостазу в обстежених хворих. Також не виключається вплив на показники функціональної активності щитоподібної залози і анемічної гіпоксії, що підтверджується позитивною кореляцією між показниками тиреоїдного гомеостазу та вмістом гемоглобіну в хворих на залізодефіцитну анемію (табл. 4.1.4).

Аналіз порушень тиреоїдного гомеостазу при залізодефіцитній анемії залежно від віку хворих показав, що найсуттєвіше пригнічення функціональної активності щитоподібної залози спостерігається в осіб похилого віку. Згідно з даними табл. 4.1.5, вміст вільного T_4 в плазмі крові хворих на залізодефіцитну анемію похилого віку був вірогідно меншим за такий в пацієнтів юнацького та зрілого віку на 30 та 18 % відповідно, а вміст вільного T_3 – на 31 та 20% відповідно. Зниження вільних тиреоїдних гормонів у віковому аспекті в хворих на залізодефіцитну анемію є суттєвішим, ніж у практично здорових осіб. До того ж, на відміну від здорових донорів, визначається вірогідна різниця між вмістом вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові пацієнтів юнацького та зрілого віку. При залізодефіцитній анемії також виявляється зменшення із віком концентрації ТТГ та індексу периферичної конверсії вільних тиреоїдних гормонів.

Таблиця 4.1.5.

Функціональна активність щитоподібної залози у хворих на залізодефіцитну анемію залежно від віку (M±SEM)

Показник	Юнацький вік (n=21)	Зрілий вік (n=67)	Похилий вік (n=20)
ТТГ, мМО/л	1,76±0,07	1,53±0,06 *	1,36±0,05 * **
Вільний T_4, пмоль/л	16,58±0,75	14,11±0,46 *	11,69±0,71 * **
Вільний T_3, пмоль/л	3,14±0,13	2,73±0,09 *	2,17±0,11 * **
Вільний T_3/ Вільний T_4	0,191±0,002	0,195±0,002	0,183±0,003 **

Примітка: * - різниця вірогідна проти групи осіб юнацького віку ($p<0,05$); ** - різниця вірогідна проти групи осіб зрілого віку ($p<0,05$)

Результати порівняння показників тиреоїдного статусу хворих на залізодефіцитну анемію та практично здорових осіб однакових вікових груп наведено на рис. 4.1.1, 4.1.2 та 4.1.3.

Як видно з рис. 4.1.1, тиреотропна функція гіпофіза в хворих на залізодефіцитну анемію юнацького віку була вірогідно меншою в 1,22 рази, зрілого – в 1,27, похилого – в 1,34 рази порівняно із практично здоровими особами відповідного віку.

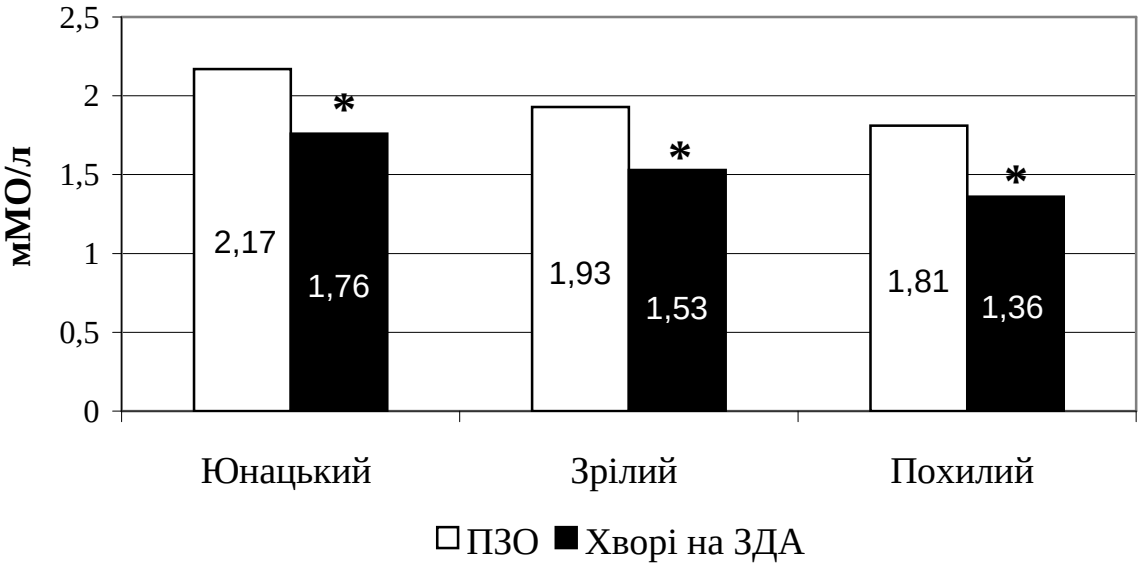


Рис. 4.1.1. Вміст ТТГ в плазмі крові практично здорових осіб та хворих на залізодефіцитну анемію

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб відповідного віку ($p<0,05$)

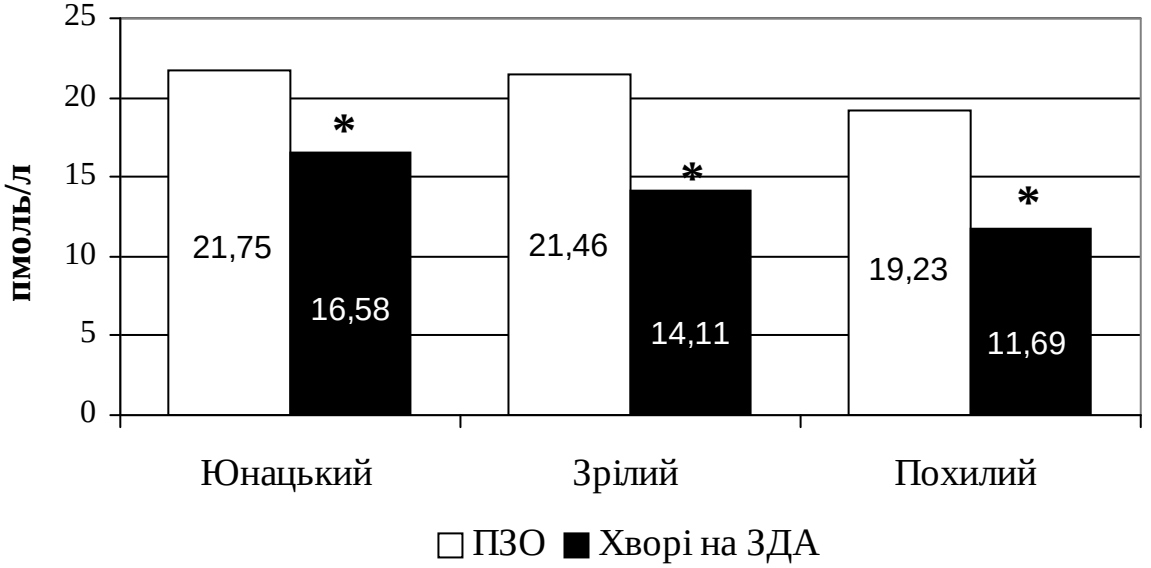


Рис. 4.1.2. Вміст вільного тироксину в плазмі крові практично здорових осіб та хворих на залізодефіцитну анемію

Примітка: позначки ідентичні таким, що наведені на рис. 4.1.1.

Вміст вільного T_4 в пацієнтів із залізодефіцитною анемією юнацького віку був нижчим на 34 %, зрілого та похилого – на 60%, ніж у здорових донорів відповідних вікових груп (рис. 4.1.2).

Вміст вільного T_3 у пацієнтів юнацького віку із залізодефіцитною анемією був нижчим в 1,54 рази, зрілого та похилого – майже в 1,70 порівняно із практично здоровими людьми відповідного віку (рис. 4.1.3).

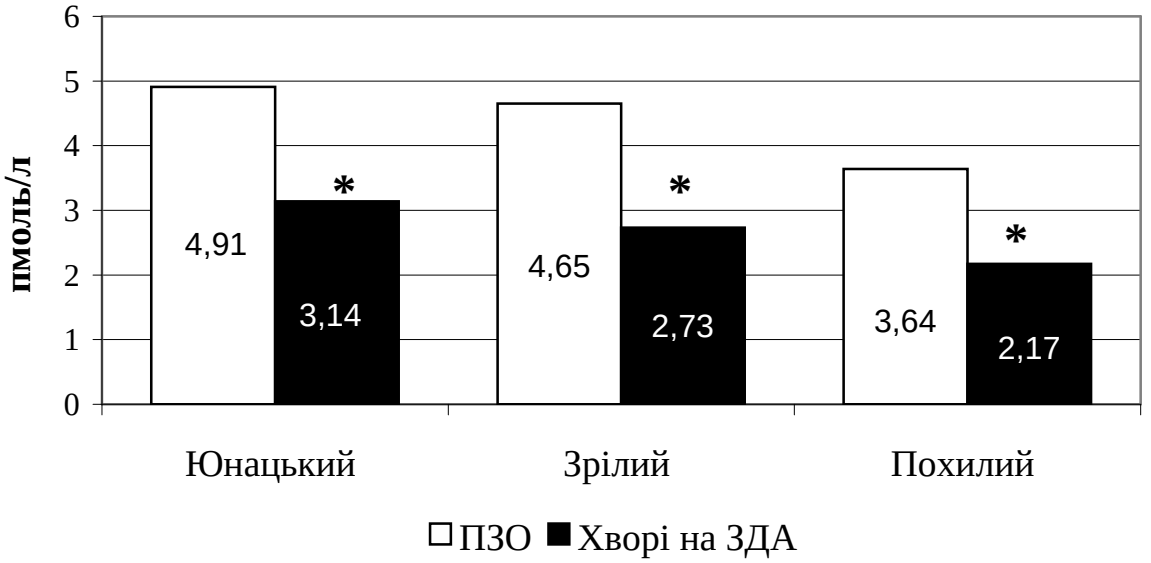


Рис. 4.1.3. Вміст вільного трийодтироніну в плазмі крові практично здорових осіб та хворих на залізодефіцитну анемію

Примітка: позначки ідентичні таким, що наведені на рис. 4.1.1.

Таким чином, зниження секреторної функції щитоподібної залози та тиреотропної функції гіпофіза при залізодефіцитній анемії є істотною у хворих різних вікових груп.

Як зазначалося вище, тенденція до зниження функціональної активності щитоподібної залози із віком в практично здорових осіб зберігається і в хворих на залізодефіцитну анемію. Проте в окремих пацієнтів із залізодефіцитною анемією спостерігається зниження вмісту вільних тиреоїдних гормонів нижче фізіологічних концентрацій. Так, зменшений вміст вільного T_4 (норма 10,0-35,0 пмоль/л) в плазмі крові визначався в 15 хворих (13,88% від загальної кількості обстежених хворих на залізодефіцитну анемію), з них 1 хворий (0,92%) юнацького віку, 7 (6,48%) – зрілого віку та 7

(6,48%) – похилого віку. Зниження вмісту вільного T_3 в плазмі крові нижче нормальних коливань (2,5-5,8 пмоль/л) спостерігалося в 42 хворих (38,89%) на залізодефіцитну анемію, з них 4 (3,70%) – юнацького віку, 23 (21,29%) – зрілого віку та 15 (13,88%) – похилого віку.

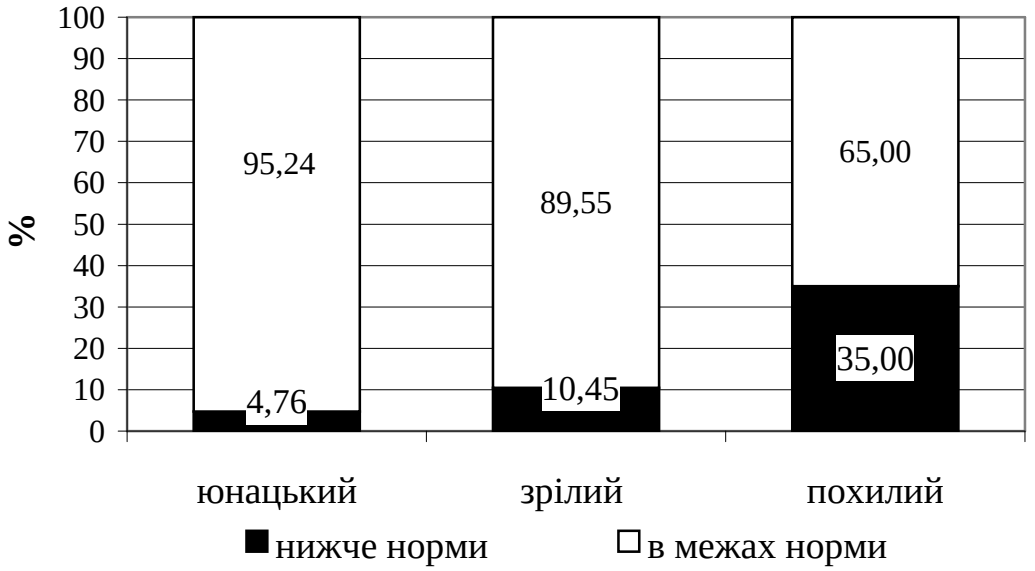


Рис. 4.1.4. Частка хворих на залізодефіцитну анемію із вмістом T_4 в плазмі крові меншим за фізіологічну норму

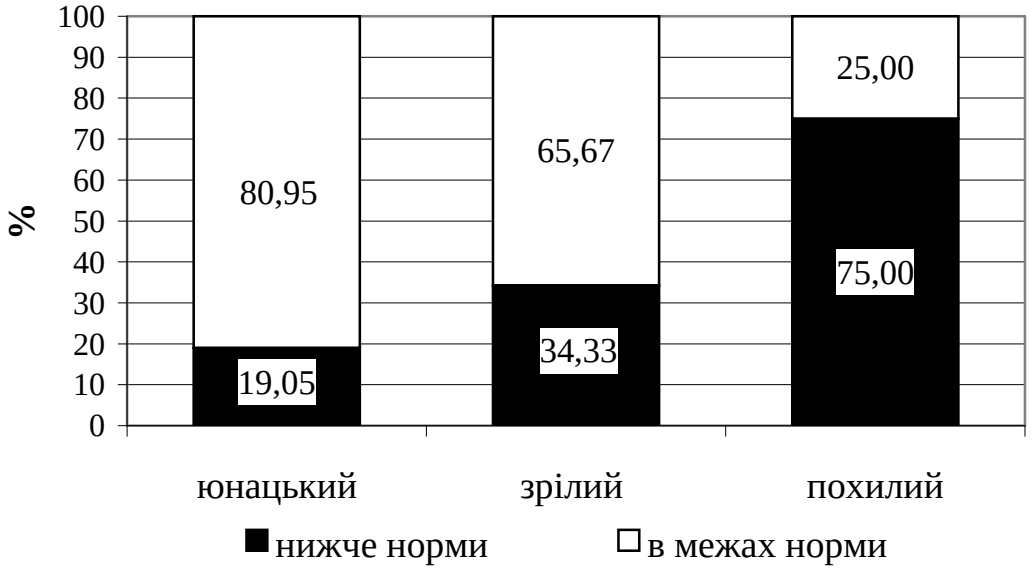


Рис. 4.1.5. Частка хворих на залізодефіцитну анемію із вмістом T_3 в плазмі крові меншим за фізіологічну норму

При вивченні частки хворих на залізодефіцитну анемію із вмістом вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові нижче фізіологічних концентрацій серед пацієнтів конкретної вікової групи виявлено такі особливості. Вміст

вільного T_4 в плазмі крові в хворих юнацького віку був нижче 10 пмоль/л в 4,76 %, зрілого – в 10,45%, похилого – 35,00% (рис. 4.1.4). Концентрація вільного T_3 нижче норми визначався в 1/5 хворих юнацького віку, 2/3 – зрілого віку та 3/4 – похилого віку (рис. 4.1.5).

Виходячи з наведених даних, у частини хворих на залізодефіцитну анемію спостерігаються біохімічні ознаки гіпотиреозу (зменшення вмісту вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові нижче мінімально допустимих концентрацій). Причому питома вага таких випадків зростає із віком хворих і є максимальною в осіб похилого віку.

Зважаючи на зменшення вмісту вільних тиреоїдних гормонів у плазмі крові хворих на залізодефіцитну анемію порівняно із практично здоровими особами, а також на наявність у частини пацієнтів біохімічних ознак гіпотиреозу, був проведений аналіз клінічних ознак, які б могли свідчити про порушення функції щитоподібної залози, зокрема про її зниження (табл. 4.1.6).

Таблиця 4.1.6

Клінічні ознаки зниження функції щитоподібної залози у хворих на залізодефіцитну анемію

Клінічні ознаки	**Кількість хворих**	
	Абсолютна кількість випадків (n=108)	**Відсоток спостережень**
Загальна слабість	108	100,0 %
Зниження пам’яті	88	81,48 %
Підвищена втомлюваність	108	100,0 %
М’язова слабкість	102	94,44 %
Блідість шкіри	105	97,22 %
Мерзлякуватість	81	75,00 %
Сухість шкіри	84	77,77 %
Сонливість	14	12,96 %
Набряклість обличчя	16	14,81 %
Набряки кінцівок	55	50,92 %
Закрепи	18	16,66 %

Продовження таблиці 4.1.6

Збільшення маси тіла	4	3,70%
Симптом Бера ("брудних ліктів")	19	17,59 %
Випадіння зовнішніх третин брів	12	11,11 %
Охриплість голосу	7	6,48 %
Апатія	11	10,19 %
Біль у серці	42	38,88 %
Ламкість нігтів	69	63,88 %
Випадіння волосся	41	37,96 %
Порушення менструального циклу	54	50,00%

Отримані результати показали, що у хворих на залізодефіцитну анемію поряд із біохімічними ознаками гіпотиреозу мають місце і клінічні прояви зниження функції щитоподібної залози. Крім того, слід відзначити, що клінічні ознаки залізодефіцитної анемії та гіпотиреозу мають багато спільних рис. Як для гіпотиреозу, так і для синдрому анемічної гіпоксії загальними є блідість шкірних покривів, мерзлякуватість, біль у ділянці серця, схильність до набряків, загальна слабкість, сонливість, підвищена втомлюваність, порушення когнитивних функцій тощо. Спільними ознаками гіпотиреозу та сидеропенічного синдрому є м’язова слабкість, сухість шкіри, випадіння волосся, ламкість нігтів.

Як зазначалося вище, при залізодефіцитній анемії має місце від’ємна вікова динаміка показників тиреоїдного статусу та зростання питомої ваги пацієнтів із біохімічними ознаками гіпотиреозу. Це може вказувати на залежність порушень тиреоїдного гомеостазу від віку хворих. Проте на ступінь пригнічення секреторної функції щитоподібної залози при залізодефіцитній анемії також може чинити вплив тяжкість самого захворювання. У зв’язку із цим проведено порівняльний аналіз показників тиреоїдного гомеостазу в хворих із залізодефіцитом залежно від ступеня тяжкості анемії (табл. 4.1.7).

Таблиця 4.1.7.

Функціональна активність щитоподібної залози у хворих на залізодефіцитну анемію залежно від ступеня тяжкості (M±SEM)

Показник	Легкий ступінь (n=15)	Середній ступінь (n=33)	Тяжкий ступінь (n=60)
ТТГ, мМО/л	1,98±0,05	1,66±0,03 *	1,37±0,03 * **
Вільний T_4, пмоль/л	19,47±0,76	16,06±0,59 *	11,76±0,46 * **
Вільний T_3, пмоль/л	3,70±0,25	2,98±0,14 *	2,31±0,15 * **
Вільний T_3/ Вільний T_4	0,189±0,002	0,185±0,001	0,196±0,002 **

Примітка: * - різниця вірогідна проти хворих із легким ступенем ($p<0,05$); ** - різниця вірогідна проти хворих із середнім ступенем тяжкості ($p<0,05$)

Як свідчать отримані результати (табл. 4.1.7) найсуттєвіше зниження секреторної функції щитоподібної залози спостерігається у хворих із тяжким ступенем анемії. На це вказує істотне зменшення вмісту вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові таких пацієнтів. Так, вміст вільного T_4 був на 40 та 26% меншим за аналогічний показник в хворих із легким та середнім ступенем тяжкості відповідно, а вміст вільного T_3 – на 37 та 22% відповідно ($p<0,05$ в усіх випадках). Різниця між значеннями вільних тироксину та трийодтироніну хворих із легким та середнім ступенем тяжкості анемії склала відповідно 17% та 20%. Отже тяжкість залізодефіцитної анемію більшою мірою спричиняє зниження T_4, ніж T_3, що напевно пов’язано з інтенсифікацією периферичної конверсії тиреоїдних гормонів залежно від глибини анемічної гіпоксії. Це підтверджується збільшенням співвідношення вільний T_3/вільний T_4 в хворих із тяжким ступенем анемії. Також із наростанням ступеня тяжкості визначається зниження тиреотропної функції гіпофіза. Так, мінімальний вміст ТТГ в плазмі крові виявлено в осіб із тяжким ступенем, максимальний – при легкому ступені анемії.

Підводячи підсумок аналізу результатів дослідження викладених у даному підрозділі, можна дійти таких висновків. У хворих на залізодефіцитну анемію виявляються ознаки порушення тиреоїдного гомеостазу, які

проявляються зниженням секреторної функції щитоподібної залози та тиреотропної функції гіпофіза, а також помірним уповільненням периферичної конверсії вільних тиреоїдних гормонів. Виразність зазначених порушень залежить від віку хворих на залізодефіцитну анемію та тяжкості захворювання. Із збільшенням віку хворих та ступеня тяжкості анемії спостерігається зростання питомої ваги пацієнтів із біохімічними маркерами гіпотиреозу. Зниження гормонопродукувальної функції при залізодефіцитній анемії ймовірно зумовлено ураженням інтратиреоїдального метаболізму йоду внаслідок недостатньої активності йодидпероксидази, яка є залізовмісним ферментом. Відсутність адекватної гіпофізарної реакції на зменшення вмісту тиреоїдних гормонів можливо пов’язана із підвищеним рівнем дофаміну в структурах головного мозку при сидеропенії, який є інгібітором секреції ТТГ. У зв’язку із цим, можна стверджувати про вагому роль дефіциту заліза у розвитку порушень тиреоїдного гомеостазу в обстежених хворих. Проте не можна виключити вплив на показники функціональної активності щитоподібної залози йодного дефіциту, оскільки дослідження проводилися в регіоні ендемічному за йодною недостатністю (Чернівецька область). Враховуючи зазначене проведено дослідження функції щитоподібної залози при експериментальній залізодефіцитній анемії на фоні достатнього споживання дослідними тваринами йоду (розділ 5).

Описані зміни функціонального стану щитоподібної залози при залізодефіцитній анемії теоретично можна розглядати як прояв синдрому нетиреоїдних захворювань (СНТЗ), розвиток якого властивий для багатьох соматичних захворювань за відсутності патології самої щитоподібної залози і зумовлений насамперед розладами периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів [19, 124]. Однак перелічені вище негативні впливи сидеропенії на центральні механізми регуляції функції щитоподібної залози, а також безпосередня залежність процесів синтезу тиреоїдних гормонів від забезпеченості організму залізом, ставить під сумнів обумовленість виявлених порушень тиреоїдного гомеостазу виключно формуванням СНТЗ. У зв’язку із

цим доцільним є дослідження показників тиреоїдного гомеостазу в пацієнтів із захворюваннями, для яких характерний СНТЗ і які супроводжуються розвитком анемічного синдрому незалізодефіцитного ґенезу та їх порівняння із такими в хворих на залізодефіцитну анемію.

4.2. Функціональний стан щитоподібної залози при анемії хронічного захворювання

Результати наведених вище досліджень вказують на порушення тиреоїдного гомеостазу в хворих на залізодефіцитну анемію, які проявляються зменшенням вмісту вільних тиреоїдних гормонів та ТТГ в плазмі крові, а також деяким уповільненням периферичного дейодування T_4 в T_3. Згідно з даними експериментальних досліджень [213] найімовірнішим фактором, що зумовлює такі зміни тиреоїдного статусу, є дефіцит заліза, який призводить до пригнічення активності йодидпероксидази та сприяє наростанню концентрації дофаміну в структурах центральної нервової системи. У патогенезі залізодефіцитної анемії важливе місце, окрім сидеропенії, посідає гемічна гіпоксія, яка також чинить вплив на функціональну активність щитоподібної залози і, відповідно бути індуктором змін тиреоїдного гомеостазу. Для підтвердження цього положення ми вважали за доцільне дослідити показникі тиреоїдного статусу хворих із анемічним синдромом незалізодефіцитного ґенезу. Одним з таких патогенетичних варіантів малокрів’я є анемія хронічних захворювань (АХЗ) (анемія хронічного запалення, залізоперерозподільна анемія), оскільки при цьому патологічному стані має місце гіпоксія, порушення метаболізму заліза, проте відсутній справжній дефіцит заліза в тканинах організму. На вибір цього варіанту анемії також вплинув той факт, що захворювання на фоні яких розвивається АХЗ нерідко супроводжуються розвитком СНТЗ [176, 258].

У зв’язку із цим метою досліджень, висвітлених у даному підрозділі, стало визначення змін тиреоїдного гомеостазу в хворих на анемію хронічних захворювань та порівняння їх з такими в хворих на залізодефіцитну анемію.

Для досягнення поставленої мети обстежено 11 хворих із анемією хронічного захворювання (6 чоловіків та 5 жінок) віком 28-72 роки, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в гематологічному відділенні Лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці. Усі хворі надходили у відділення з попереднім діагнозом “залізодефіцитна анемія”, який в процесі діагностичного пошуку виключався, а верифікувався діагноз анемії хронічного захворювання. У 7 хворих причиною розвитку анемії був хронічний гепатит змішаної етіології різних ступенів активності, у 2 – хронічний пієлонефрит, у 1 – хронічний коліт, у 1 – негоспітальна пневмонія.

В обстежених визначали вміст у плазмі крові вільного тироксину, вільного трийодтироніну та тиреотропного гормону, а також обчислювали індекс конверсії вільних тиреоїдних гормонів.

Кров для дослідження брали вранці натще після сну. Дослідження проводились у хворих до початку лікування, в перші дні перебування хворих в стаціонарі.

Таблиця 4.2.1

Функціональна активність щитоподібної залози у практично здорових осіб та хворих на анемію хронічних захворювань (M±SEM)

Показник	**Практично здорові особи (n=30)**	**Хворі на АХЗ (n=11)**
ТТГ, мМО/л	1,97±0,08	3,24±0,27*
Вільний T_4, пмоль/л	20,95±0,53	18,17±0,44 *
Вільний T_3, пмоль/л	4,46±0,19	2,56±0,10 *
Вільний T_3/ Вільний T_4	0,212±0,004	0,141±0,004 *

Примітка: АХЗ – анемія хронічного захворювання; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,05$)

Аналіз отриманих результатів вказує на суттєві зміни функціональної активності щитоподібної залози в хворих на анемію хронічного захворювання. Як видно з табл. 4.2.1, при цьому варіанті анемії визначається зниження вмісту вільного T_4 та T_3 в плазмі крові пацієнтів. Так, вміст T_4 був на 13% меншим ніж у практично здорових осіб ($p<0,05$), а T_3 – на 43% ($p<0,001$). Потрібно зазначити, що вміст вільного T_3 в цих хворих у 6 випадках (55%) був нижче фізіологічних концентрацій (<2,5 пмоль/л), а в усіх останніх – наближався на нижньої межі норми. Вміст T_4 в усіх хворих знаходився в межах нормальних коливань. Таке нерівнозначне зменшення вмісту вільних тиреоїдних гормонів пов'язано з істотним пригніченням трансформації T_4 у T_3, про що свідчить зменшення індексу конверсії тиреоїдних гормонів на 1/3 в хворих на анемію хронічного захворювання порівняно зі здоровими донорами ($p<0,001$). Поряд із зниженням рівня вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові хворих спостерігається зростання вмісту ТТГ, який був на 65% вищим, ніж в контрольній групі.

При порівнянні показників тиреоїдного статусу пацієнтів із анемією хронічного захворювання та хворих на залізодефіцитну анемію виявлено такі особливості (табл. 4.2.2).

Таблиця 4.2.2

Функціональна активність щитоподібної залози у хворих на залізодефіцитну анемію та анемію хронічних захворювань (M±SEM)

Показник	**Хворі на АХЗ (n=11)**	**Хворі на ЗДА (n=108)**
ТТГ, мМО/л	3,24±0,27	1,54±0,06 *
Вільний T_4, пмоль/л	18,17±0,44	14,14±0,49 *
Вільний T_3, пмоль/л	2,56±0,10	2,71±0,11
Вільний T_3/ Вільний T_4	0,141±0,004	0,192±0,005 *

Примітка: АХЗ – анемія хронічного захворювання; * - різниця вірогідна проти групи хворих на анемію хронічного захворювання ($p<0,05$)

Як зазначалося вище, при анемії хронічного захворювання визначається зменшення вмісту T_4 порівняно зі здоровими людьми, проте цей показник є вищим за такий у хворих на залізодефіцитну анемію на 28 % ($p<0,01$). Натомість статистично значимої різниці між значеннями вмісту T_3 в плазмі крові пацієнтів із різними варіантами анемій не зафіксовано. При анемії хронічного захворювання вміст ТТГ удвічі більший, ніж при залізодефіцитній анемії, що свідчить про збереження чутливості тиреотрофів гіпофіза до зниження концентрації тиреоїдних гормонів в плазмі крові. Як і при залізодефіцитній анемії, в умовах анемії хронічного захворювання спостерігається уповільнення трансформації T_4 в T_3, але в останньому випадку індекс конверсії тиреоїдних гормонів істотно менший (на 26%, $p<0,01$) ніж при залізодефіциті.

Отже, при анемії хронічного захворювання зміни тиреоїдного гомеостазу характеризуються зниженням вмісту вільних тиреоїдних гормонів, насамперед вільного T_3, значним пригніченням їх периферичної конверсії та помірним збільшенням вмісту ТТГ в плазмі крові. Така картина тиреоїдного профілю є властивою для СНТЗ. В той же час, при залізодефіцитній анемії спостерігається конгруентне зменшення вмісту тиреоїдних гормонів (і T_3 і T_4), помірне зниження периферичного дейодування T_4 в T_3 та тиреотропної функції гіпофіза, що вказує на відмінність показників тиреоїдного метаболізму при сидеропенії та СНТЗ.

4.3. Здатність еритроцитів до деформації при залізодефіцитній анемії залежно від віку хворих

У патогенезі залізодефіцитної анемії велику роль відіграють порушення мікроциркуляції [135, 136, 229]. Результати клінічних та експериментальних досліджень свідчать про важливу роль порушень структурно-функціонального стану еритроцитів у змінах реологічних властивостей крові при багатьох захворюваннях [52]. Однак, патогенез та вікові особливості порушень морфофункціонального стану еритроцитів при залізодефіцитній анемії залишаються недостатньо вивченими.

Враховуючи зазначене вище, метою досліджень викладених у цьому підрозділі стало вивчення здатності еритроцитів до деформації в хворих на залізодефіцитну анемію залежно від віку.

Дослідження проведені у 108 хворих на залізодефіцитну анемію віком від 16 до 74 років. Групу порівняння склали 30 практично здорових людей різних вікових груп.

Здатність еритроцитів до деформації визначали шляхом обчислення коефіцієнту здатності еритроцитів до деформації (КЗЕД) за допомогою методу Tannert C. і Lux W. [289] у модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової [130], який полягає у розрахунку відношення часу розтікання фізіологічного розчину до часу розтікання суспензії відмитих еритроцитів на знезоленому фільтрі.

При обчисленні КЗЕД в здорових донорів встановлено, що середнє його значення становить 2,53±0,06 у.о. Аналіз результатів порівняння КЗЕД в практично здорових осіб різних вікових груп вказує на тісну залежність здатності еритроцитів до деформації від віку. Як видно із таблиці 4.3.1, КЗЕД найбільшим був у донорів юнацького віку, перевищуючи такий у зрілому віці в 1,14 рази ($p<0,05$), в похилому віці в 1,27 рази ($p<0,02$). Статистично значимою також була різниця між показниками КЗЕД практично здорових осіб зрілого та похилого віку (1,11 рази, $p<0,05$).

Таблиця 4.3.1

Коефіцієнт здатності еритроцитів до деформації (КЗЕД) у практично здорових осіб різних вікових груп (M±SEM)

Показник	КЗЕД, у.о.
Юнацький вік (n=9)	2,84±0,09
Зрілий вік (n=13)	2,50±0,07 *
Похилий вік (n=8)	2,24±0,06 * **

Примітка: * - різниця вірогідна проти групи осіб юнацького віку ($p<0,05$); ** - різниця вірогідна проти групи осіб зрілого віку ($p<0,05$)

Таким чином, проведений порівняльний аналіз здатності еритроцитів до деформації у практично здорових осіб свідчить про те, що з віком спостерігається зменшення КЗЕД.

У хворих на залізодефіцитну анемію спостерігається вірогідне зменшення КЗЕД, який був на 20% меншим ніж в здорових донорів (p<0,01) (рис. 4.3.1).

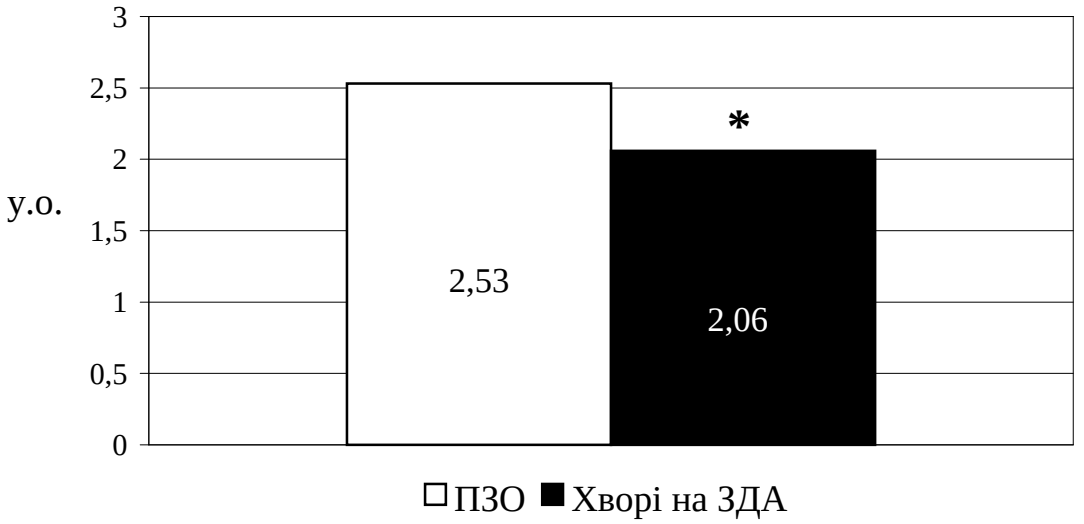


Рис. 4.3.1. Коефіцієнт здатності еритроцитів до деформації у практично здорових осіб та хворих на залізодефіцитну анемію

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб (p<0,05)

Як і в практично здорових осіб, у хворих на залізодефіцитну анемію виявляється вікова різниця показників здатності еритроцитів до деформації (табл. 4.3.2). Мінімальних значень КЗЕД набуває у хворих похилого віку (1,69±0,07 у.о.) і є меншим в 1,39 рази (p<0,001) від такого ж показника пацієнтів юнацького віку, та на 23 % (p>0,01) – від хворих зрілого віку. Вірогідною є різниця між деформабельністю еритроцитів в пацієнтів юнацького і зрілого віку (12 %, p>0,01).

Таблиця 4.3.2

Коефіцієнт здатності еритроцитів до деформації (КЗЕД) у хворих на залізодефіцитну анемію різних вікових груп (M±SEM)

Показник	КЗЕД, у.о.
Юнацький вік (n=21)	2,35±0,06
Зрілий вік (n=67)	2,08±0,03 *
Похилий вік (n=20)	1,69±0,07 * **

Примітка: * - різниця вірогідна проти групи осіб юнацького віку (p<0,05); ** - різниця вірогідна проти групи осіб зрілого віку (p<0,05)

Результати порівняння спроможності еритроцитів до деформації в хворих на залізодефіцитну анемію та практично здорових осіб однакового віку наведені на рис. 4.3.2. КЗЕД в пацієнтів із залізодефіцитною анемією юнацького віку був в 1,21 рази вищим за аналогічний показник в донорів такого ж віку ($p<0,01$). У хворих та здорових людей зрілого віку різниця між значеннями КЗЕД склала 17% ($p<0,02$), а в пацієнтів із ЗДА та практично здорових осіб похилого віку – 25% ($p<0,001$).

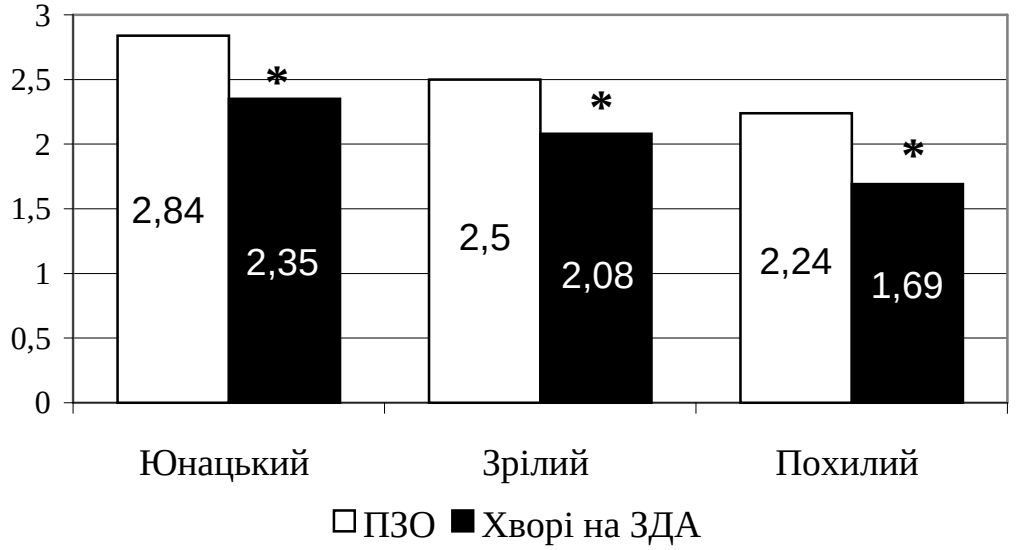


Рис. 4.3.2. Коефіцієнт здатності еритроцитів до деформації (КЗЕД) у практично здорових осіб та хворих на залізодефіцитну анемію різного віку

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб відповідного віку ($p<0,05$)

Попередні висновки, які витікають з аналізу результатів дослідження, висвітлених у даному підрозділі, можуть бути сформульовані наступним чином. При залізодефіцитній анемії спостерігається істотне зниження здатності еритроцитів до деформації, про що свідчить вірогідна різниця між значеннями КЗЕД у хворих та практично здорових осіб. Як і в здорових осіб, у пацієнтів із залізодефіцитом зберігається від'ємна вікова тенденція змін КЗЕД, найсуттєвіше зниження якого виявляється в хворих похилого віку. Проте враховуючи більшу частоту середнього та тяжкого ступенів тяжкості залізодефіцитної анемії в осіб зрілого та похилу віку, ніж у пацієнтів юнацького віку, можна припустити, що на деформабельність еритроцитів чинить вплив і перебіг захворювання. У зв'язку з цим проведено порівняння

значень КЗЕД в хворих на залізодефіцитну анемії залежно від ступеня тяжкості захворювання. Як видно з даних табл. 4.3.3, із наростанням анемії спостерігається зниження здатності еритроцитів до деформації. Мінімальним КЗЕД був при тяжкому ступені анемії (1,91±0,04 у.о.), що на 23 та 12% менше, ніж при легкому та середньому ступенях тяжкості відповідно. Також вірогідно різниться здатність еритроцитів до деформації в хворих із легким та середнім ступенями тяжкості анемії (на 14%).

Таблиця 4.3.3.

Коефіцієнт здатності еритроцитів до деформації (КЗЕД) у хворих на залізодефіцитну анемію залежно від ступеня тяжкості (M±SEM)

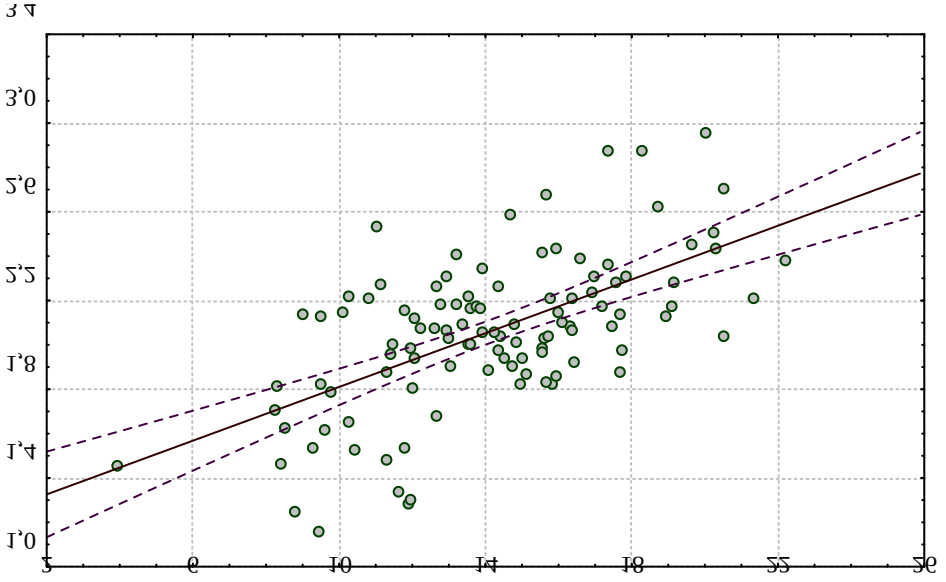
Показник	**Легкий ступінь (n=15)**	**Середній ступінь (n=33)**	**Тяжкий ступінь (n=60)**
КЗЕД, у.о.	2,48±0,07	2,15±0,04 *	1,91±0,04 * **

Примітка: * - різниця вірогідна проти хворих із легким ступенем ($p<0,05$); ** - різниця вірогідна хворих із середнім ступенем тяжкості ($p<0,05$)

Отже, деформабельність еритроцитів при залізодефіцитній анемії знижується і з віком хворих, і з тяжкістю захворювання. Подібні тенденції характерні, як зазначалося у підрозділі 4.1, і для функціонального стану щитоподібної залози, що може вказувати на залежність показників тиреоїдного гомеостазу та морфофункціональних властивостей еритроцитів. Таке твердження ґрунтується також на відомостях про позитивний вплив тиреоїдних гормонів на мембрану еритроцитів [151], що зумовлює доцільність проведення кореляційного аналізу між значеннями вмісту вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові та КЗЕД хворих на залізодефіцитну анемію.

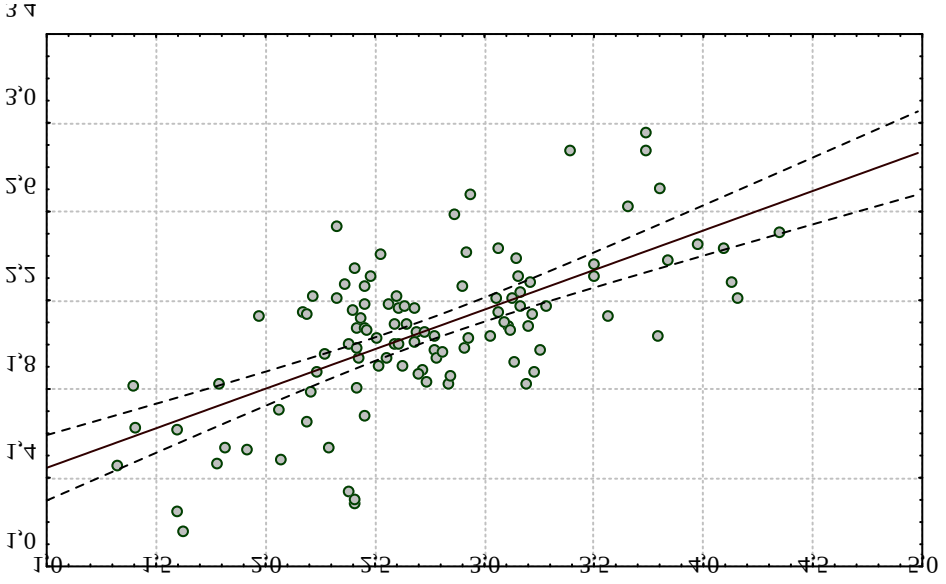
Проведений аналіз свідчить про наявність прямого корелятивного зв‘язку середньої сили між КЗЕД та вмістом вільних тиреоїдних гормонів у плазмі крові хворих на залізодефіцитну анемію (рис. 4.3.3 та 4.3.4). Так коефіцієнт кореляції між КЗЕД та вільним T_4 склав 0,61 ($p<0,05$), а між ІДЕ та вільним T_3 – 0,65 ($p<0,05$). Зазначені тісні взаємозв’язки можуть вказувати на

вагому роль гіпотироксинемії та гіпотрийодтиронінемії у зниженні здатності еритроцитів до деформації при залізодефіцитній анемії.



КЗЕД = 1,2047 + 0,06057 * вільний T_4, r = 0,60642

Рис. 4.3.3. Кореляція між КЗЕД та вмістом вільного T_4 у хворих на залізодефіцитну анемію



КЗЕД = 1,0880 + 0,35661 * вільний T_3, r = 0,64991

Рис. 4.3.4. Кореляція між КЗЕД та вмістом вільного T_3 у хворих на залізодефіцитну анемію

Застосування методу визначення КЗЕД Tannert C. і Lux W. у модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової дозволило вивчити вікові особливості здатності еритроцитів до деформації, а також встановити зниження

деформабельності еритроцитів при залізодефіцитній анемії. Висока інформативність та низька вартість сприяє широку застосуванню цього методу в клініко-діагностичній та науковій сферах. Проте даний метод володіє низкою недоліків, зокрема іноді виникають труднощі при визначенні часу повного розтікання розчинів на фільтрі, що вносить певну частку суб'єктивізму при вимірюванні показників, знижує відтворення результатів та потребує повторення дослідження для розрахунку середніх значень. Окрім цього, цей метод не дозволяє документувати дослідження. У зв'язку із цим розроблені модифікації даного методу, які дозволяють усунути зазначені недоліки [20].

Нами також розроблена модифікація способу визначення здатності еритроцитів до деформації, яка полягає в обчисленні індексу деформабельності еритроцитів (ІДЕ) шляхом розрахунку відношення площ плям суспензії відмитих еритроцитів та 0,5% розчину еозину після їх нанесення на фільтр.

Дослідження здійснюється таким чином. У пацієнта забирається кров з ліктьової вени вранці натще у кількості 4,5 мл. Для стабілізації до отриманої крові додається 0,5 мл 3,8% розчину цитрату натрію. Відмивання еритроцитів виконується трьохкратним центрифугуванням крові з фізіологічним розчином при швидкості 1500 обертів/хв. На знезолений фільтр, розтягнутий на рамці, наносять суворо вертикально 0,2 мл 0,5% розчину еозину. Через 60 с після повного розтікання розчину еозину в центр плями, що утворилася, наносять 0,02 мл суспензії відмитих еритроцитів, розведених фізіологічним розчином до 60% величини гематокриту (рис. 4.3.5а). Далі вимірюють великий та малий діаметри плям, що утворилися (рис. 4.3.5б), та розраховують їх площі за формулами обчислення площі еліпсу (формули 4.3.1 та 4.3.2).

(4.3.1) $\mathbf{S}_{\text{ре}} = \quad ,$ де $\mathbf{S}_{\text{ре}}$ – площа плями розчину еозину; $\mathbf{D}_{\text{ре}}$ та $\mathbf{d}_{\text{ре}}$ – відповідно великий та малий діаметри плями розчину еозину.

(4.3.2) $S_{ec} = \frac{D_{ec} \cdot d_{ec}}{4}$, де сер S_{ec} – площа плями еритроцитарної суспензії; D_{ec} та d_{ec} – відповідно великий та малий діаметри плями еритроцитарної суспензії.

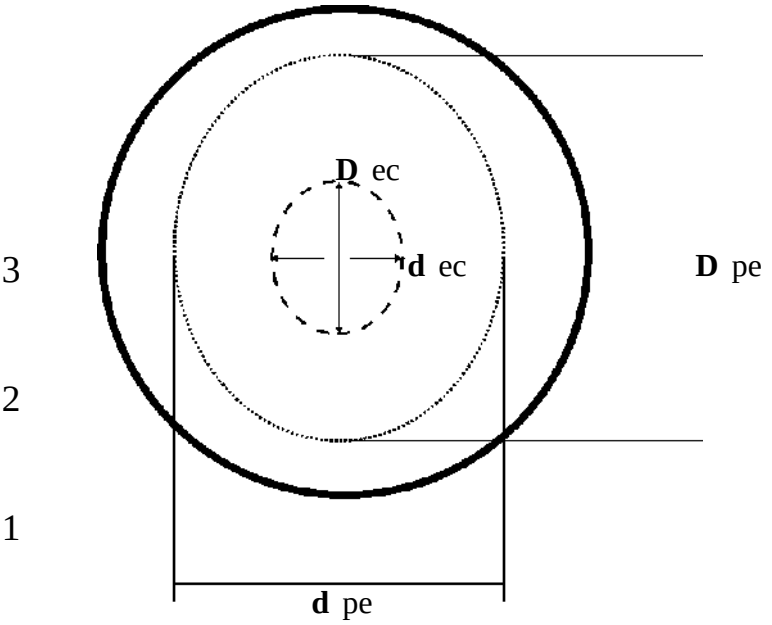


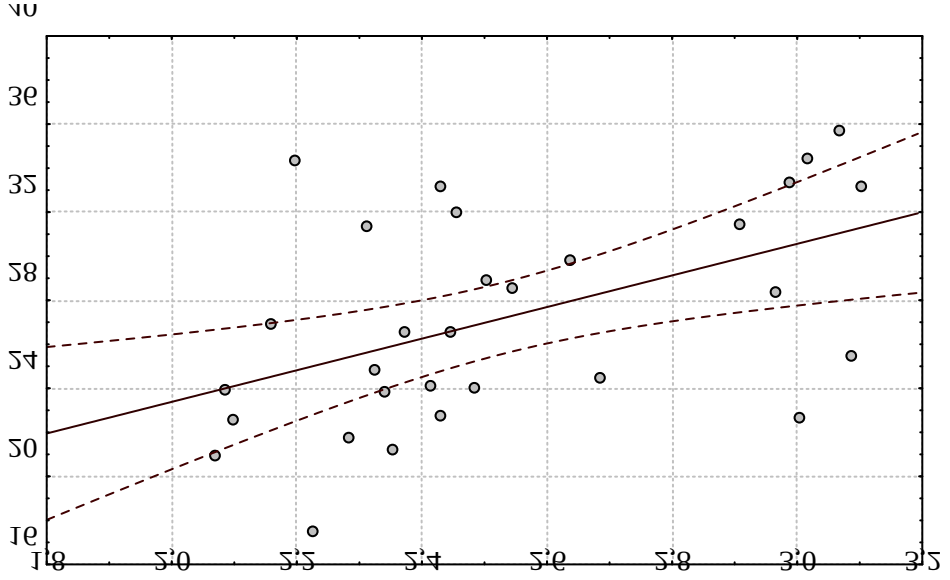
Рис. 4.3.5. Плями, що утворюються після нанесення розчинів на знезолений фільтр, та їхні діаметри.

1 – знезолений фільтр; 2 – пляма розчину еозину; 3 – пляма еритроцитарної суспензії; D pe та d pe – відповідно великий та малий діаметри плями розчину еозину; D ec та d ec – відповідно великий та малий діаметри плями еритроцитарної суспензії.

Індекс деформабельності еритроцитів розраховують за наступною формулою (4.3.3):

(4.3.3) ІДЕ $= \frac{S_{ec}}{S_{pe}} * 100$, де ІДЕ – індекс деформабельності еритроцитів; S_{ec} – площа плями еритроцитарної суспензії; S_{pe} – площа плями розчину еозину.

За допомогою запропонованого способу визначено здатність еритроцитів до деформації в 30 практично здорових осіб. Аналіз отриманих результатів показав, що середнє значення ІДЕ в здорових донорів склало 27,20±88 %. Проведений кореляційний аналіз (рис. 4.3.6) дозволив встановити тісний зв’язок між середніми значеннями показників деформабельності еритроцитів, визначених за допомогою методу Tannert C. і Lux W. у модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової та оригінальній модифікації (r=0,49, p<0,05), що доводить правочинність застосування запропонованого методу дослідження деформабельності еритроцитів.



КЗЕД = 9,0290 + 7,1773 * ІДЕ , r = 0,49430

Рис. 4.3.6. Кореляція між показниками деформабельності еритроцитів, визначених методом Tannert C. і Lux W. у модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової та запропонованій модифікації

При вивчені вікового аспекту показників ІДЕ, визначеного за допомогою розрахунку відношення площ плям еритроцитарної суспензії та розчину еозину, виявлено такі особливості. Найменшим ІДЕ був у здорових донорів похилого віку (23,26±1,24 %), що у 1,32 рази менше ніж в осіб юнацького віку (30,68±1,36 %, p<0,01) та 1,17 рази – людей зрілого віку (27,21±1,20 %, p<0,05). Значення ІДЕ в осіб юнацького та зрілого віку

відрізнялися один від одного, але статистично значимої різниці не зафіксовано (p=0,07).

ІДЕ, визначений за оригінальною модифікацією, досліджено в 57 хворих на залізодефіцитну анемію (11 хворих юнацького віку, 32 та 14 хворих зрілого та похилого віку відповідно). Середній показник ІДЕ в хворих на залізодефіцитну анемію склав 21,73±0,74 %, що в 1,25 рази менше ніж в практично здорових осіб (p<0,01) (рис. 4.3.7).

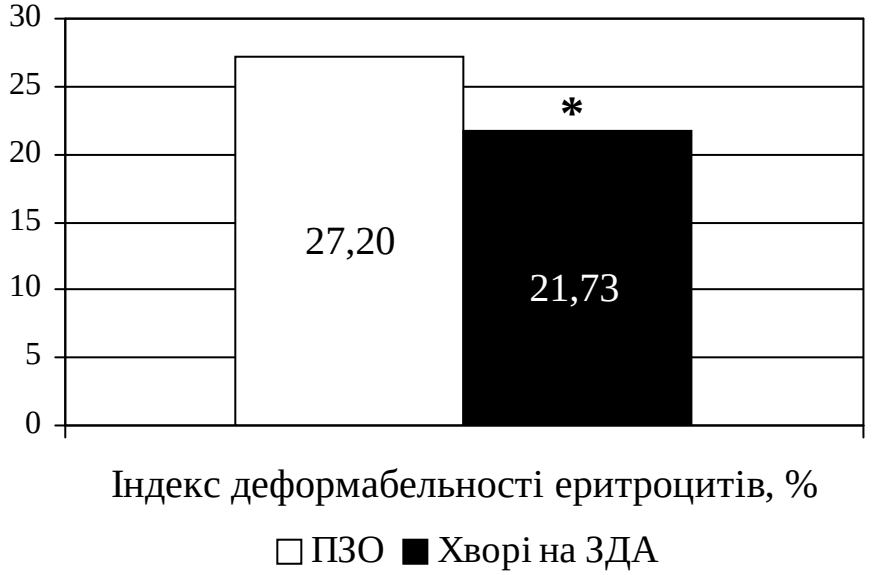


Рис. 4.3.7. ІДЕ, визначений за власною модифікацією, у практично здорових осіб та хворих на залізодефіцитну анемію

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб (p<0,05)

Мінімальне значення ІДЕ, який вивчали шляхом розрахунку відношення площ плям еритроцитарної суспензії та розчину еозину, спостерігається в хворих похилого віку – 18,47±1,40%, що в 1,41 (p<0,01) рази та 1,17 (p=0,06) рази менше, ніж в пацієнтів юнацького та зрілого віку, і становить 79% від вікової норми (p<0,05) (рис. 4.3.8). ІДЕ в хворих юнацького був у 1,20 рази більшим, ніж такий у зрілому віці (p<0,02) і складав 85% від вікової норми (p<0,05). Деформабельність еритроцитів пацієнтів із ЗДА зрілого віку був на 20% нижче, ніж в практично здорових осіб такої ж вікової групи (p<0,01).

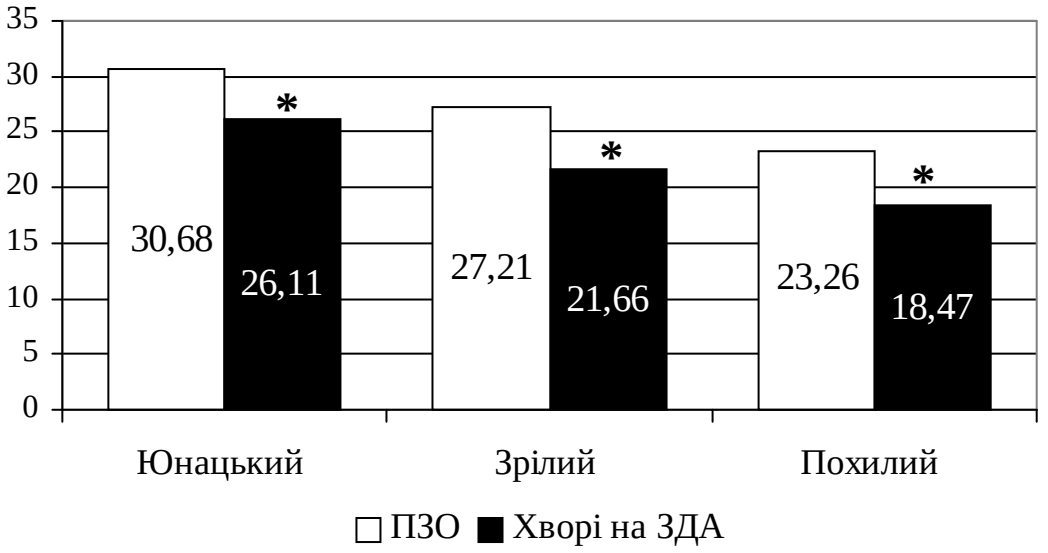


Рис. 4.3.8. ІДЕ, визначений за власною модифікацією, у практично здорових осіб та хворих на залізодефіцитну анемію різного віку

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб відповідного віку ($p<0,05$)

Отже, дослідження ІДЕ за допомогою розрахунку відношення площ плям еритроцитарної суспензії та розчину еозину свідчить про зниження здатності еритроцитів до деформації при залізодефіцитній анемії та залежність цього показника від віку хворих. Результати визначення ІДЕ із використанням запропонованої модифікації корелюють із показниками КЗЕД, визначеного методом Tannert C. і Lux W. у модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової. Оригінальна модифікація є доступною, легко відтворюваною і на відміну від відомого методу дозволяє документувати результати досліджень, що вказує на можливість її застосування у практиці. За результатами дослідження отримано деклараційний патент України на корисну модель “Спосіб визначення індексу деформабельності еритроцитів за М.Ю. Коломойцем – В.М. Ходоровським”, реєстраційний № U 12556 від 15.02.2005.

4.4. Проникливість еритроцитарних мембран в хворих на залізодефіцитну анемію різних вікових груп

Стан біологічних мембран є одним із найважливіших факторів підтримання гомеостазу і регуляції біохімічних та фізіологічних процесів в клітинах [108]. Відомо, що зміна структурно-функціонального стану клітинних мембран, зокрема еритроцитарної, є вагомою ланкою патогенезу багатьох захворювань [52]. Мембрана еритроцитів складає лише 1% від загальної ваги еритроцита, хоча її роль в життєдіяльності еритроцита вкрай важлива. Однією з багатьох функцій мембрани еритроцита є транспортна, завдяки чому відбувається обмін речовин між цитоплазмою еритроцита та міжклітинним середовищем і тим самим забезпечується нормальне функціонування червоних кров'яних тілець. Існують відомості про порушення якісного складу структурних елементів еритроцитарної мембрани, зміни її фізико-хімічних властивостей при залізодефіцитній анемії [4], що ймовірно супроводжується порушенням транспорту іонів та біологічно-активних речовин крізь плазмолемму еритроцитів.

Зважаючи на зазначене вище, метою висвітлених у цьому підрозділі досліджень було вивчення та порівняння проникливості еритроцитарних мембран (ПЕМ) у практично здорових осіб та хворих на залізодефіцитну анемію. Враховуючи дані про варіабельність морфофункціональних властивостей еритроцитів людей різних вікових груп також було вирішено визначити вікові особливості ПЕМ.

Обстежено 30 практично здорових та 74 хворих на залізодефіцитну анемію. ПЕМ визначали за ступенем гемолізу (%) в сумішах ізотонічних розчинів сечовини та хлористого натрію у співвідношеннях: I – 40:60, II – 45:55, III – 50:50, IV – 55:45, V – 60:40, VI – 65:35. Еталоном 100% гемолізу слугував чистий розчин сечовини.

Аналіз отриманих результатів показав, що в здорових донорів середнє значення ПЕМ в I розчині склало 1,79±0,13, в II – 3,08±0,15, III – 13,61±0,91,

IV – 50,53±1,44, V – 83,49±1,31, VI – 94,1±0,72 %. Крива залежності між вмістом сечовини та ступенем гемолізу в групі практично здорових осіб є S-подібною (рис. 4.4.1).

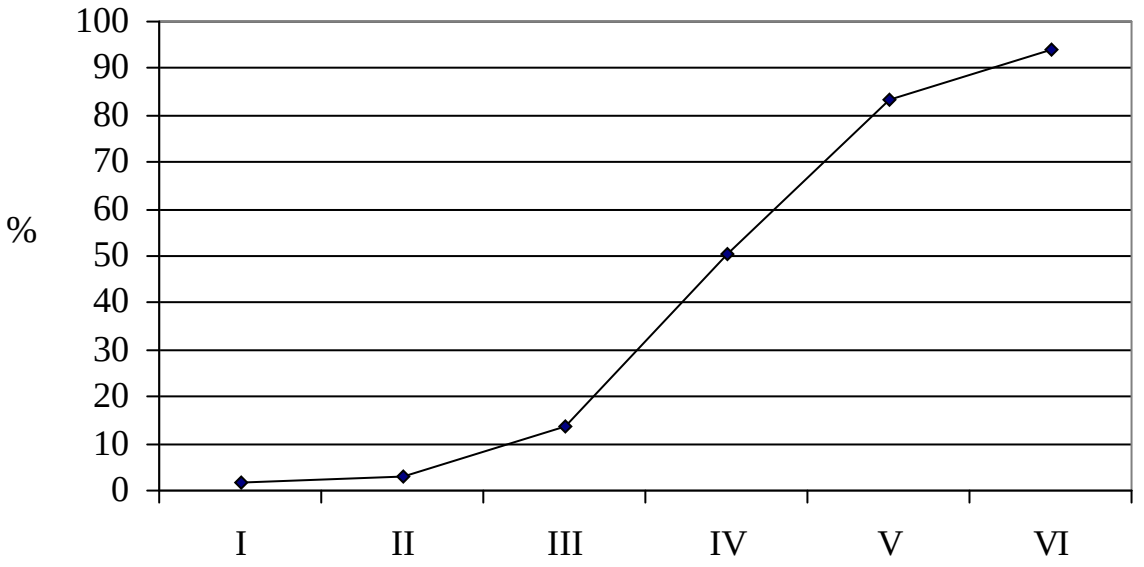


Рис. 4.4.1. Проникливість еритроцитарних мембран у практично здорових осіб

При вивченні вікового аспекту особливостей ПЕМ в здорових донорів істотної різниці між значеннями проникливості мембран еритроцитів не виявлено. Як видно з табл. 4.4.1 спостерігається тенденція до зниження ПЕМ із віком, проте вона не носить статистично вірогідного характеру.

Таблиця 4.4.1

Проникливість еритроцитарних мембран у практично здорових осіб різних вікових груп (M±SEM)

Групи	Робочі розчини (сечовина/NaCl)					
	I 40:60	II 45:55	III 50:50	IV 55:45	V 60:40	VI 65:35
Юний вік	1,81±0,26	3,41±0,32	15,73±1,97	53,29±3,04	85,97±2,68	94,19±1,33
Зрілий вік	2,02±0,19	2,75±0,21	13,50±1,25	50,44±1,99	83,54±1,88	95,27±1,07
Похилий вік	1,51±0,25	3,07±0,24	11,39±1,44	47,57±2,62	80,60±2,32	92,64±1,48

У хворих на залізодефіцитну анемію виявлено істотні зміни ПЕМ порівняно із практично здоровими особами (табл. 4.4.2). Визначається збільшення ступеня гемолізу в суміші ізотонічних розчинів сечовини та NaCl 40:60 ($p<0,02$), та його зниження в сумішах із співвідношеннями 50:50 ($p<0,01$), 55:45 ($p<0,001$), 60:40 ($p<0,001$) та 65:35 ($p<0,01$).

Таблиця 4.4.2

Проникливість еритроцитарних мембран у практично здорових осіб та хворих на залізодефіцитну анемію (M±SEM)

Групи	Робочі розчини (сечовина/NaCl)					
	I 40:60	**II 45:55**	**III 50:50**	**IV 55:45**	**V 60:40**	**VI 65:35**
Здорові донори (n=30)	1,79±0,13	3,08±0,15	13,61±0,91	50,53±1,44	83,49±1,31	94,1±0,72
Хворі на ЗДА (n=74)	2,16±0,08 *	3,01±0,09	10,41±0,27 *	37,43±0,71 *	57,46±1,15 *	88,87±0,83 *

Примітка: * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,05$).

Крива залежності між вмістом сечовини та ступенем гемолізу у хворих на залізодефіцитну анемію на відміну від здорових людей носить згладжений характер (рис. 4.4.2).

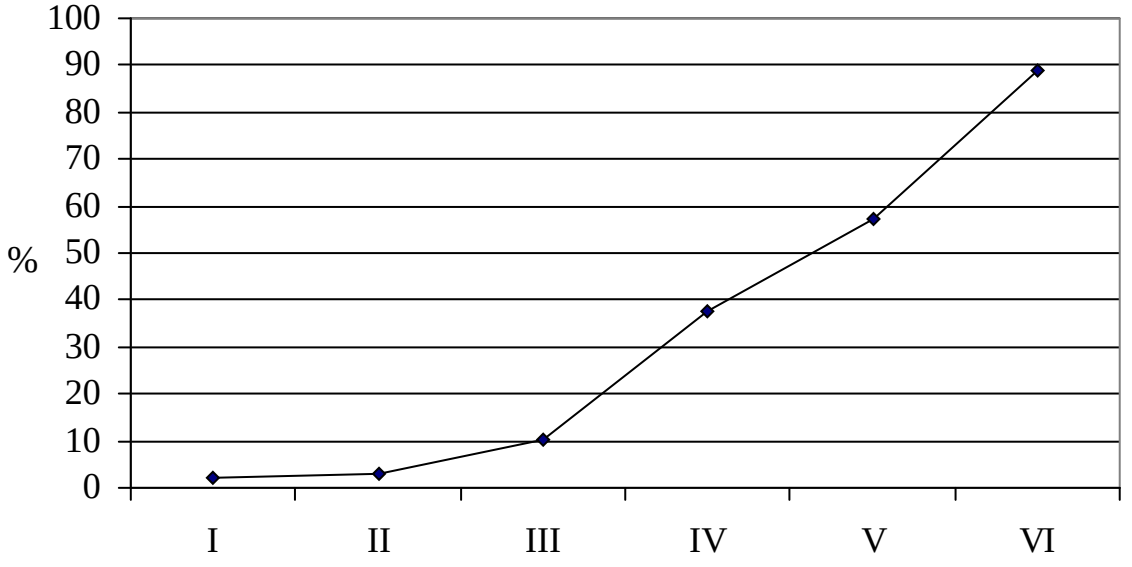


Рис. 4.4.2. Проникливість еритроцитарних мембран у хворих на залізодефіцитну анемію

Вік хворих на залізодефіцитну анемію суттєво не впливає на значення ПЕМ, хоча спостерігається певне її зменшення із віком (табл. 4.4.3).

Таблиця 4.4.3

Проникливість еритроцитарних мембран у хворих на залізодефіцитну анемію різних вікових груп (M±SEM)

Групи	Робочі розчини (сечовина/NaCl)					
	I 40:60	II 45:55	III 50:50	IV 55:45	V 60:40	VI 65:45
Юний вік (n=15)	2,41±0,23	3,27±0,24	11,43±0,75	39,71±2,01	61,62±3,18	90,60±2,15
Зрілий вік (n=43)	2,16±0,08	3,01±0,11	10,37±0,79	37,39±0,79	57,31±1,29	89,29±0,89
Похилий вік (n=17)	1,91±0,18	2,76±0,18	9,59±0,55	35,46±1,51	53,94±2,37	86,32±2,10

При дослідженні проникливості мембран еритроцитів у хворих на залізодефіцитну анемію різного ступеня тяжкості виявлено залежність цього показника від виразності гіпоксії. Найбільш суттєве зниження ПЕМ спостерігається в пацієнтів із тяжким ступенем анемії, про що свідчить вірогідне зменшення відсотку гемолізу у всіх робочих розчинах цих хворих порівняно з аналогічними показниками при залізодефіцитній анемії легкого ступеня (табл. 4.4.4). У пацієнтів із середнім ступенем анемії також визначається зменшення ПЕМ у порівнянні з хворими на залізодефіцитну анемію легкого ступеня, проте статистично значима різниця зафіксована лише в суміші ізотонічних розчинів сечовини та NaCl 60:40.

Таблиця 4.4.3

Проникливість еритроцитарних мембран у хворих на залізодефіцитну анемію залежно від ступеня тяжкості (M±SEM)

Групи	Робочі розчини (сечовина/NaCl)					
	I 40:60	II 45:55	III 50:50	IV 55:45	V 60:40	VI 65:45
Легкий ступінь (n=11)	2,72±0,23	3,58±0,25	12,36±0,79	42,44±2,01	65,85±3,42	93,83±1,78
Середній ступінь (n=22)	2,28±0,15	3,12±0,16	10,81±0,50	38,29±1,32	58,99±2,15 *	89,93±1,42
Важкий ступінь (n=41)	1,95±0,09 *	2,81±0,10 *	9,75±0,29 *	35,79±0,81 *	54,64±1,26 *	87,20±1,09 *

Примітка: * - різниця вірогідна проти хворих із легким ступенем ($p<0,05$).

На підставі результатів дослідження, що викладені у даному підрозділі, можна дійти таких висновків. У хворих на залізодефіцитну анемію спостерігається зниження проникливості мембран еритроцитів. Виразність зменшення ПЕМ залежить від ступеня тяжкості анемії і практично не змінюється із віком хворих. Найімовірніше, зниження ПЕМ зумовлене порушенням співвідношення холестерол/фосфоліпіди мембран еритроцитів, яке має місце при залізодефіцитній анемії [138].

4.5. Гормонодепонувальна функція еритроцитів при залізодефіцитній анемії у хворих різного віку

Проблема фізіологічної ролі гормонодепонувальної функції еритроцитів обговорюється в науковій літературі упродовж трьох десятиріч. Піонерськими працями можна вважати вітчизняні дослідження інсуліндепонувальної функції еритроцитів (Л.І. Сандуляк, 1974). Пізніше експериментально доведена здатність еритроцитів до депонування катехоламінів та тиреоїдних гормонів [80, 195], а також встановлена вагома

роль цих клітин крові у підтриманні ендокринного балансу в організмі людини. Багато патологічних станів супроводжуються порушенням здатності еритроцитів зв'язувати гормони [52], проте відомості про стан гормонодепонувальної функції червонокрівців при залізодефіцитній анемії відсутні.

Відомо, що в умовах дефіциту заліза спостерігаються зміни у функціонуванні симпато-адреналової системи. Зокрема, ці зміни проявляються підвищеним рівнем катехоламінів у сироватці крові, насамперед норадреналіну [159, 299], що зумовлено рефлекторним механізмом – впливом гіпоксії [54], а також феррумзалежним – зниженням активності моноамінооксигеназної ферментної системи [154]. Дані щодо змін метаболізму катехоламінів, а також встановлені нами порушення тиреоїдного гомеостазу та морфофункціональних властивостей еритроцитів при залізодефіцитній анемії, вказують на доцільність вивчення гормонодепонувальної функції червонокрівців при цьому захворюванні.

Враховуючи зазначене вище, метою дослідження, результати якого викладено у даному розділі, було вивчення здатності еритроцитів депонувати катехоламіни та тиреоїдні гормони при залізодефіцитній анемії у хворих різних вікових груп.

Дослідження катехоламіндепонувальної (КАДФЕ), тироксин-депонувальної ($Т_4$ДФЕ) та трийодтироніндепонувальної ($Т_3$ДФЕ) функції еритроцитів проведено у 108 хворих на залізодефіцитну анемію різних ступенів тяжкості віком від 16 до 78 років. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб.

КАДФЕ вивчали цитохімічним методом за Г.І. Мардар, Д.П. Кладієнко (1986). $Т_4$ДФЕ та $Т_3$ДФЕ визначали шляхом обчислення відношення плазмової концентрації вільних $Т_4$ та $Т_3$ до концентрації цих

гормонів в середовищі, в якому проводили інкубацію відмитих еритроцитів впродовж 30 хвилин.

При мікроскопічному дослідженні катехоламіни (КА) виявляються в еритроцитах здорових осіб у вигляді різного розміру темних включень від дрібної зернистості до крупних скупчень. Вони виявляються у майже 95% еритроцитів, близько 5% еритроцитів вільні від КА (рис. 4.5.1).

Рис. 4.5.1. КА в еритроцитах здорової людини. Забарвлення нітратом срібла. Об. 90. Ок.15. 1 – еритроцит, 2 – брилки КА.

Аналіз отриманих результатів виявив, що середнє значення КАДФЕ в практично здорових осіб усіх вікових груп склав 3,19±0,09 у.о. Вміст T_4 в інкубаційному середовищі в 1,13 рази переважав такий в плазмі крові, а T_3 – в 2,17 рази. Результати вивчення кількості КА у розрахунку на 1 еритроцит, T_4ДФЕ та T_3ДФЕ залежно вік віку здорових донорів наведені у табл. 4.5.1.

Таблиця 4.5.1

Гормонодепонувальна функція еритроцитів у практично здорових осіб різних вікових груп (M±SEM)

Показник	КАДФЕ, у.о.	T_4ДФЕ, у.о.	T_3ДФЕ, у.о.
Юнацький вік (n=9)	3,51±0,15	1,24±0,04	2,33±0,09
Зрілий вік (n=13)	3,16±0,12	1,12±0,03	2,16±0,05 *
Похилий вік (n=8)	2,88±0,17 *	1,03±0,03 *	1,99±0,09 *

Примітка: * - різниця вірогідна проти групи осіб юнацького віку ($p<0,05$)

Як видно, у здорових людей спостерігається прогресивне зниження КА в еритроцитах від 3,51 у.о. у молодих до 3,16 у.о. – у людей зрілого віку і до 2,88 у.о. – у людей похилого віку. Подібна вікова мінливість характерна і для здатності еритроцитів депонувати тиреоїдні гормони. Так, найменшим депонування вільних T_4 і T_3 еритроцитами визначалося у здорових донорів похилого віку, а максимальне – в осіб юнацького віку.

Залізодефіцитна анемія спричиняє істотне зменшення кількості включень КА та їх насичення в еритроцитах хворих (рис. 4.5.2).

Рис. 4.5.2. КА в еритроцитах хворого на залізодефіцитну анемію. Забарвлення нітратом срібла. Об. 90. Ок.15. 1 – еритроцит, 2 – брилки КА.

Мікроскопічна картина зниження кількості включень КА в еритроцитах хворих на залізодефіцитну анемію підтверджується морфометричними розрахунками. КАДФЕ в хворих була в 1,30 рази нижче ніж в здорових осіб ($p<0,01$). Вірогідного зниження також зазнавала здатність еритроцитів депонувати вільні тиреоїдні гормони. Середнє значення T_4ДФЕ у хворих на залізодефіцитну анемію було майже на 25% меншим, ніж в практично здорових донорів, а T_3ДФЕ – на 23% (рис. 4.5.3).

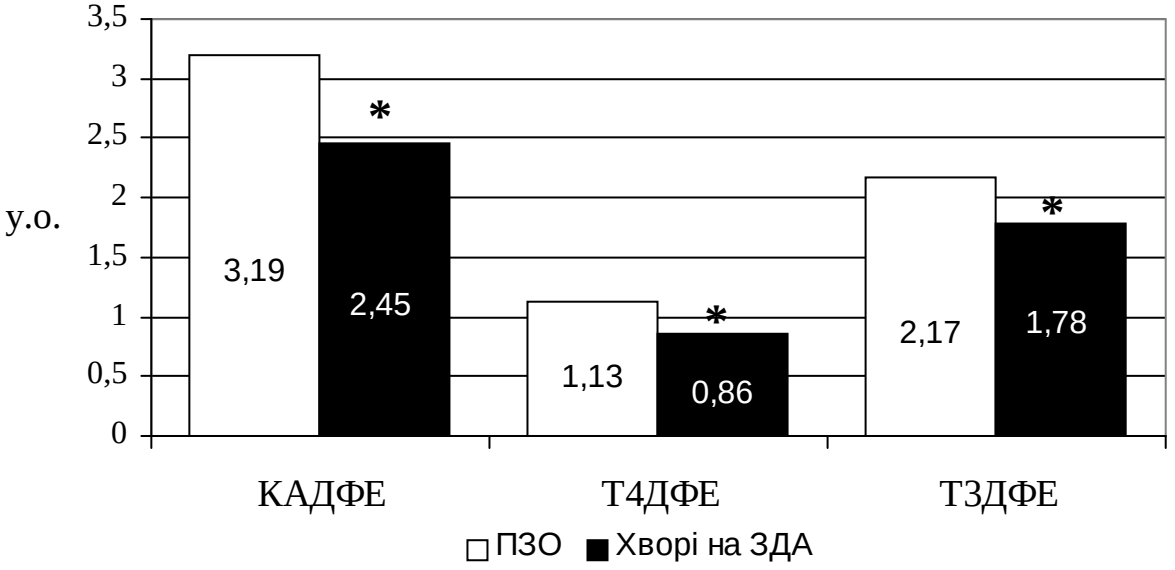


Рис. 4.5.3. Гормонодепонувальна функція еритроцитів у практично здорових осіб та хворих на залізодефіцитну анемію

Примітка: ПЗО – практично здорові особи, * - різниця вірогідна проти групи ПЗО ($p<0,05$)

Ступінь зниження гормонодепонувальної функції еритроцитів у хворих на залізодефіцитну анемію залежить від віку хворих (табл. 4.5.2). КАДФЕ у хворих похилого віку була менше, ніж в пацієнтів юнацького та зрілого віку на 29 ($p<0,001$) та 18 % ($p<0,02$) відповідно, T_4ДФЕ – в 1,43 ($p<0,001$) та 1,25 ($p<0,01$) рази, а T_3ДФЕ – на 23 ($p<0,01$) та 14 % ($p<0,02$). Різниця між КАДФЕ, в хворих юнацького та зрілого віку склала 15 % ($p<0,01$), T_4ДФЕ та T_3ДФЕ – відповідно 13 ($p<0,02$) та 10% ($p<0,05$).

Таблиця 4.5.2

Гормонодепонувальна функція еритроцитів у хворих на залізодефіцитну анемію різних вікових груп (M±SEM)

Показник	КАДФЕ, у.о.	T_4ДФЕ, у.о.	T_3ДФЕ, у.о.
Юнацький вік (n=21)	2,84±0,11	0,99±0,02	1,98±0,06
Зрілий вік (n=67)	2,44±0,06 *	0,86±0,03 *	1,79±0,02 *
Похилий вік (n=20)	2,02±0,09 * **	0,69±0,04 * **	1,51±0,06 * **

Примітка: * - різниця вірогідна проти хворих юнацького віку ($p<0,05$); ** - різниця вірогідна проти хворих зрілого віку ($p<0,05$)

При порівнянні показників гормондепонувальної функції еритроцитів здорових донорів та хворих на залізодефіцитну анемію однакових вікових груп виявлено такі особливості. КАДФЕ у пацієнтів із залізодефіцитної анемії юнацького віку складала 81% від вікової норми ($p<0,01$), зрілого – 77 % ($p<0,01$), похилого – 70 % ($p<0,001$). Здатність еритроцитів депонувати вільні T_4 та T_3 у хворих юнацького віку становила відповідно 82 та 85 % від середніх значень здорових людей такої ж вікової групи, зрілого – 76 та 83%, похилого – 67 та 75% відповідно.

На виразність зниження здатності еритроцитів депонувати гормони в хворих на залізодефіцитну анемію чинить вплив ступінь тяжкості захворювання (табл. 4.5.3). КАДФЕ у пацієнтів із тяжким ступенем анемії була меншою, ніж в пацієнтів із легким та середнім ступенями на 25 ($p<0,001$) та 14 % ($p<0,01$) відповідно, T_4ДФЕ – в 1,31 ($p<0,001$) та 1,1 ($p<0,05$) рази, а T_3ДФЕ – на 21 ($p<0,001$) та 12 % ($p<0,02$). Різниця між КАДФЕ, T_4ДФЕ та T_3ДФЕ в хворих легким та середнім ступенями тяжкості залізодефіцитної анемії склала відповідно 13 ($p<0,01$), 11 ($p<0,01$) та 10% ($p<0,05$).

Таблиця 4.5.3

Гормонодепонувальна функція еритроцитів у хворих на залізодефіцитну анемію залежно від ступеня тяжкості (M±SEM)

Показник	КАДФЕ, у.о.	T_4ДФЕ, у.о.	T_3ДФЕ, у.о.
Легкий ступінь (n=15)	2,97±0,09	1,05±0,02	2,09±0,06
Середній ступінь (n=33)	2,59±0,07 *	0,88±0,04 *	1,87±0,03 *
Важкий ступінь (n=60)	2,23±0,05 * **	0,80±0,02 * **	1,65±0,03 * **

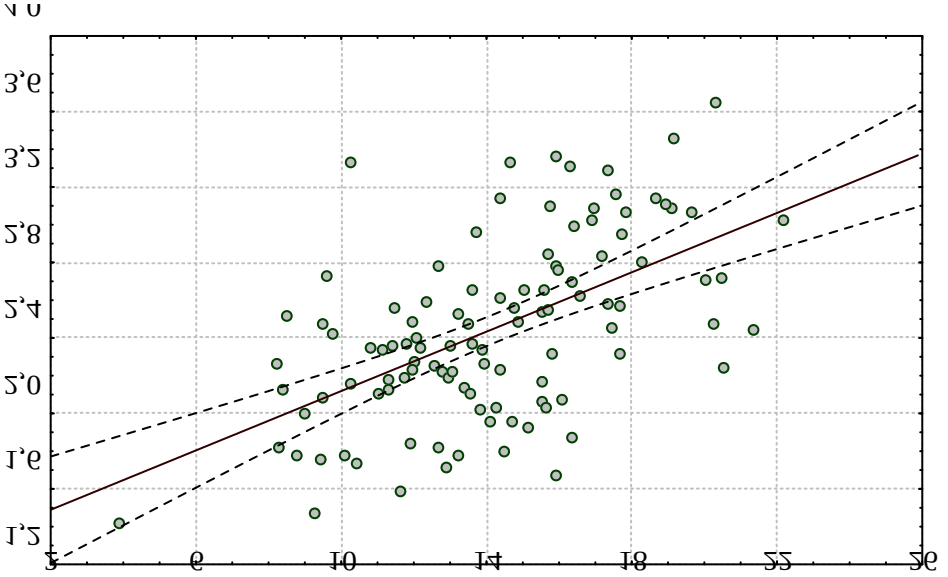
Примітка: * - різниця вірогідна проти хворих із легким ступенем ($p<0,05$); ** - різниця вірогідна проти хворих із середнім ступенем тяжкості ($p<0,05$)

Отже, виходячи з результатів дослідження, можна сформулювати такі висновки. При залізодефіцитній анемії визначається зменшення здатності еритроцитів депонувати вільні тиреоїдні гормони та катехоламіни. Ступінь зниження гормонодепонувальної функції еритроцитів залежить від віку хворих, що проявляється максимальним зниженням КАДФЕ, T_4ДФЕ та T_3ДФЕ у пацієнтів похилого віку. Наростання ступеня анемічної гіпоксії також супроводжується зменшенням здатності еритроцитів зв'язувати гормони.

До факторів, які зумовлюють зниження йодтироніндепонувальної функції еритроцитів, можна віднести зниження вмісту вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові у хворих на залізодефіцитну анемію. Враховуючи, що депонування йодтиронінів на відміну від інших гормонів (катехоламінів, інсуліну) здійснюється шляхом їх зв'язування цитоплазматичними сайтами, для чого необхідний попередній транспорт цих речовин через мембрану клітин можна припустити, що до зниження T_4ДФЕ та T_3ДФЕ також призводить зниження проникливості еритроцитарних мембран, яке має місце в хворих на залізодефіцитну анемію.

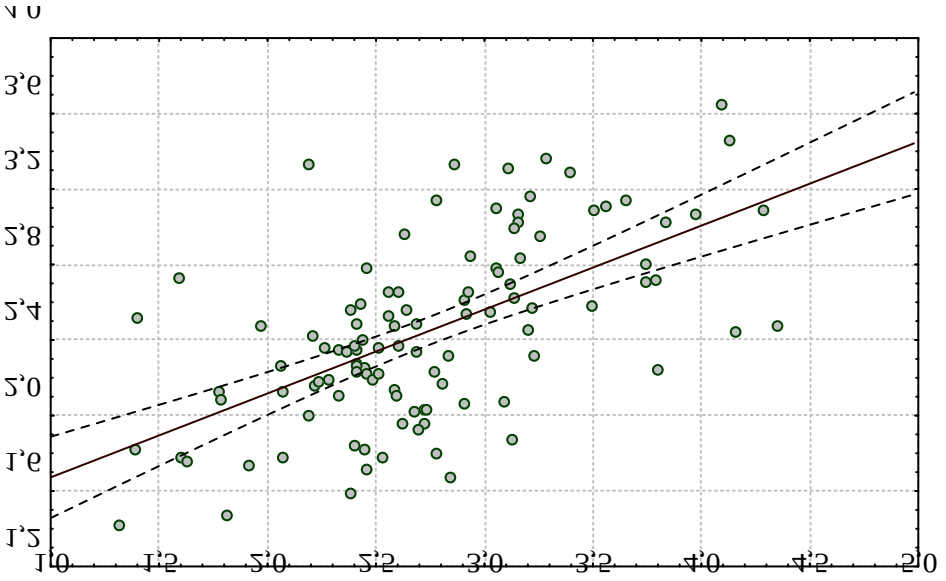
Депонування катехоламінів здійснюється шляхом їх зв'язування з адренорецепторним апаратом еритроцитів. Якщо взяти до уваги відомості про інтенсифікацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів при залізодефіцитних станах, зниження КАДФЕ можна пояснити саме цим

чинником. Про це свідчить наявність в адренорецепторах сульфгідрильної групи, яка може бути “атакована” вільними радикалами, наслідком чого будуть конформаційні зміни рецептора і відповідно зниження його аффінності [126]. Імовірним фактором зменшення КАДФЕ є явища десенситизації, які супроводжуються змінами чутливості та зменшенням – за рахунок інтерналізації кількості адреноцепторів на поверхні еритроцитів у відповідь на тривалу дію агоністів. Як відомо, при залізодефіцитній анемії створюються умови для збільшення вмісту в крові катехоламінів, як за рахунок гіперпродукції, так і зменшення їх інактивації [154, 299]. І нарешті, ще одним чинником зниження КАДФЕ можна вважати гіпойодтиронінемію, оскільки їм властиво збільшувати кількість адренорецепторів на мембранах клітин, а також здійснювати по відношенню до катехоламінів пермісивний ефект [36]. Це припущення підтверджують винайдені прямі кореляційні зв’язки між вмістом вільних тиреоїдних гормонів та КАДФЕ у хворих на залізодефіцитну анемію (рис. 4.5.4, 4.5.5).



КАДФЕ = 1,3320 + ,07864 * вільний Т4, r = 0,56087

Рис. 4.5.4. Кореляція між катехоламіндепонувальною функцією еритроцитів (КАДФЕ) та вмістом вільного T_4 у плазмі крові хворих на залізодефіцитну анемію



КАДФЕ = 1,2276 + 0,44465 * вільний Т3, r = 0,59287

Рис. 4.5.5. Кореляція між катехоламіндепонувальною функцією еритроцитів (КАДФЕ) та вмістом вільного T_3 в плазмі крові хворих на залізодефіцитну анемію

РОЗДІЛ 5
ЗМІНИ ТИРЕОЇДНОГО ГОМЕОСТАЗУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ

5.1. Структурна організація та функціональна активність щитоподібної залози щурів в нормі та при експериментальній постгеморагічній залізодефіцитній анемії

Результати клінічних досліджень, викладені у попередньому розділі, вказують на зміни тиреоїдного гомеостазу в хворих на залізодефіцитну анемію, що проявляються зниженням секреторної функції щитоподібної залози. Але, враховуючи брак достовірних анамнестичних даних щодо відсутності патології щитоподібної залози в обстежених осіб до виникнення залізодефіцитного стану, не виявляється можливим однозначно дійти висновку про порушення тиреоїдного гомеостазу як результат сидеропенії. До того ж регіон, у якому ми проводили клінічні дослідження, є ендемічним за йодною недостатністю. Тому виявлені зміни тиреоїдного статусу в хворих на залізодефіцитну анемію важко обґрунтувати виключно дефіцитом заліза. У зв’язку з цим було вирішено спробувати відтворити залізодефіцитну анемію в щурів та вивчити показники тиреоїдного гомеостазу на фоні достатнього споживання йоду дослідними тваринами.

Зважаючи на зазначене вище, метою дослідження, результати якого викладені в даному розділі, було вивчення структурної організації та функціональної активності щитоподібної залози в умовах експериментальної залізодефіцитної анемії у білих щурів на фоні достатнього споживання йоду.

Найбільш частою причиною виникнення залізодефіцитних станів у людей є хронічні крововтрати [33, 66]. Враховуючи це, для

експериментальних досліджень було обрано модель хронічної постгеморагічної залізодефіцитної анемії. Експериментальні дослідження проведені на 20 самках нелінійних білих щурів. Тварин утримували у віварії при сталій температурі та вологості, в умовах нормального фотоперіоду, з вільним доступом до води та їжі. З метою профілактики йодної недостатності у воду, яку споживали тварини, додавали 2 краплі 5% спиртового розчину йоду на 1000 мл. Тварини були розподілені на дві групи: 1 група (контрольна) – 10 інтактних щурів; 2 група (дослідна) – 10 щурів з постгеморагічною залізодефіцитною анемією, яку моделювали шляхом ексфузій крові з бічної вени хвоста у кількості 0,5 мл через кожні 4 доби, при загальній кількость ексфузій – 6.

Аналіз отриманих результатів показав, що в тварин, які були контрольними по відношенню до щурів з експериментальною постгеморагічною залізодефіцитною анемією, вага тіла складала 165,6±6,73 г. Вміст гемоглобіну дорівнював 144,4±4,74 г/л, а вміст заліза плазми крові – 33,36±2,14 мкмоль/л, що відповідає середнім значенням цих показників у щурів.

Гістологічні дослідження щитоподібної залози контрольних тварин підтвердили загальні закономірності структурної організації її компонентів [38]. Паренхіма щитоподібної залози утворена фолікулами – замкнутими структурами округлої форми. Стінка фолікула утворена одним шаром епітеліальних клітин (тироцитів) кубічної форми, які розташовані на базальній мембрані. Ядра тироцитів округлої форми з рівними контурами. Цитоплазма клітин гомогенна, забарвлена базофільно з ацидофільним відтінком. Просвіт фолікула заповнений гомогенним колоїдом, в окремих фолікулах спостерігається його маргінальна вакуолізація. Між прошарками

пухкої волокнистої сполучної тканини та базальними мембранами тиреоїдного епітелію розташовуються кровоносні капіляри (рис. 5.1.1).

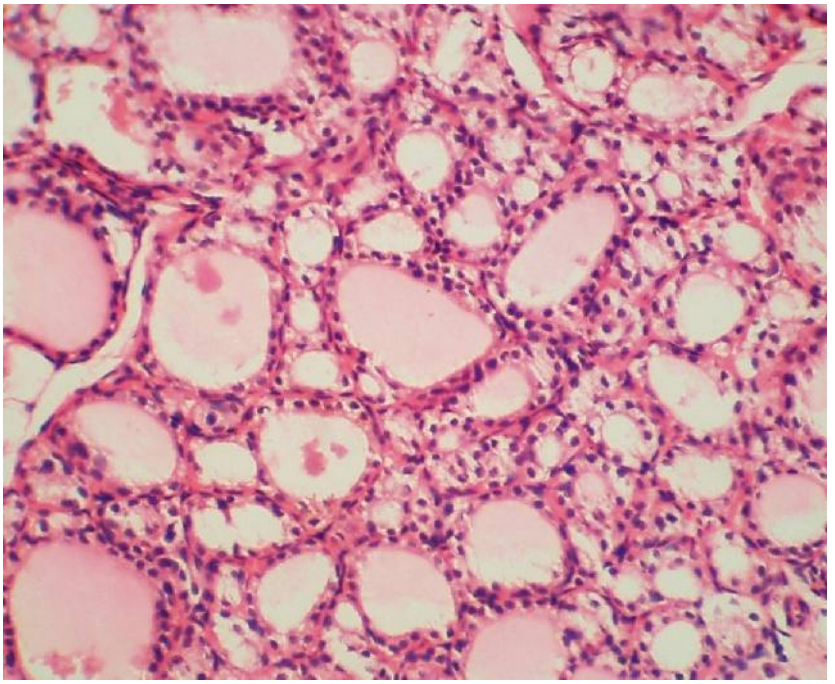


Рис. 5.1.1. Фрагмент паренхіми щитоподібної залози інтактних щурів. Округлі фолікули (1), тироцити кубічної форми (2), колоїд (3). Забарвлення гематоксиліном-еозином. Х 200.

При проведенні імуноферментних досліджень встановлено, що вміст вільного T_3 в плазмі крові інтактних білих щурів становив 16,84±1,12 пмоль/л, вміст вільного T_4 – 28,25±1,25 пмоль/л, індекс конверсії тиреоїдних гормонів ($вT_3/вT_4$) – 0,60±0,02 (табл. 5.1.1.).

Таблиця 5.1.1

Гормональні показники тиреоїдного статусу інтактних білих щурів (M±SEM)

Показник	Контрольні тварини, n=10
Вільний тироксин, пмоль/л	28,25±1,25
Вільний трийодтиронін, пмоль/л	16,84±1,12
Вільний T_3/вільний T_4	0,60±0,02

У щурів з експериментальною постгеморагічною залізодефіцитною анемією спостерігалася більш низька рухова активність порівняно з групою інтактних тварин, знижена реакція на подразнення, тьмяність та скуйовдженість шерсті, більш світле забарвлення різців.

У щурів цієї групи спостерігалося істотне зменшення ваги тіла відносно контрольних тварин (122,3±4,61 та 165,6±6,73 г відповідно, $p<0,01$). Також визначалося зменшення вмісту гемоглобіну та заліза плазми крові (табл. 5.1.2), що свідчить про розвиток в цих тварин анемії залізодефіцитного характеру. Так вміст гемоглобіну в дослідних щурів був на тіла була на 30% меншим за аналогічний показник інтактних тварин ($p<0,01$), а вміст заліза плазми крові – на 65 % ($p<0,01$).

Табл. 5.1.2

Вміст гемоглобіну та заліза плазми крові в контрольних та дослідних тварин (M±SEM)

Показники	**Контрольна група (n=10)**	**ПГЗДА (n=10)**
Гемоглобін, г/л	144,4±4,74	102,40±2,78 *
Плазмове залізо, мкмоль/л	33,36±2,14	11,79±0,60 *

Примітка: * – різниця вірогідна проти контролю ($p<0,05$); ПГЗДА – щури з постгеморагічною залізодефіцитною анемією.

Досліджуючи гістологічні препарати щитоподібної залози щурів дослідної групи, встановлено, що паренхіма щитоподібної залози утворена великими фолікулами круглої та овальної форми, просвіт заповнений компактним колоїдом. Спостерігається сплощення фолікулярного епітелію (рис. 5.1.2). Цитоплазма тироцитів слабкобазофільна, що обумовлено зменшенням вмісту РНК. Ядра тироцитів витягнуті, еліпсоподібної форми, розташовані великою віссю паралельно базальній мембрані.

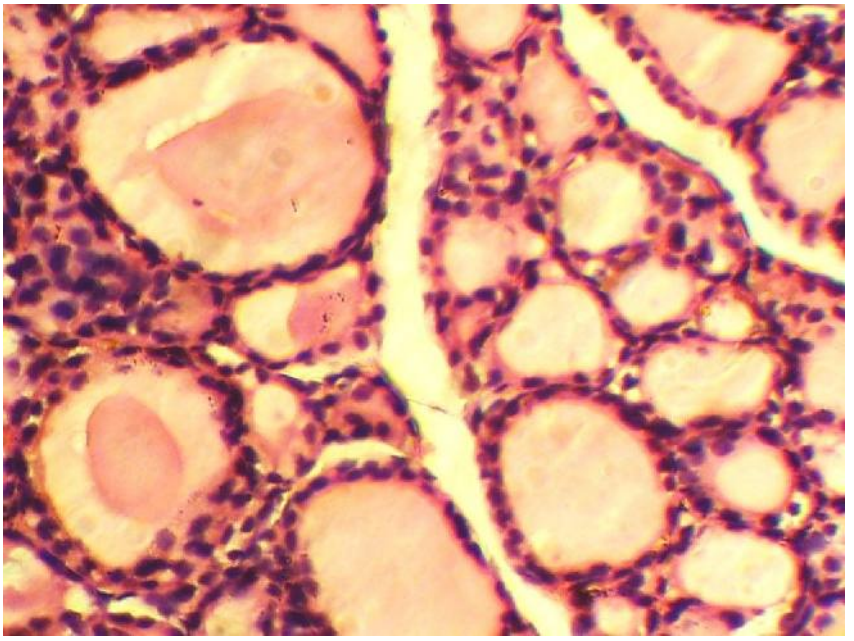


Рис. 5.1.2. Морфологічні зміни паренхіми щитоподібної залози в умовах експериментальної постгеморагічної залізодефіцитної анемії. Фолікули округлої форми (1), сплощений тиреоїдний епітелій (2). Забарвлення гематоксиліном-еозином. Х 300.

Аналіз імуноферментних досліджень показав, що у щурів з експериментальною залізодефіцитною анемією виявляється зменшення в плазмі крові вмісту вільного тироксину та вільного трийодтироніну порівняно з тваринами контрольної групи (рис. 5.1.3, 5.1.4). Так, вміст вільного T_4 був на 35 % (18,26±1,66 та 28,25±1,25 пмоль/л відповідно, $p<0,001$), а вміст вільного T_3 – на 45 % (9,26±0,65 та 16,84±1,12 пмоль/л відповідно, $p<0,01$) меншим за контрольні величини.

Індекс конверсії вільних тиреоїдних гормонів в щурів з постгеморагічною залізодефіцитною анемією менший за аналогічний показник контрольних тварин, проте вірогідно не відрізняється від нього (0,54±0,05 та 0,60±0,02 відповідно, $p=0,28$).

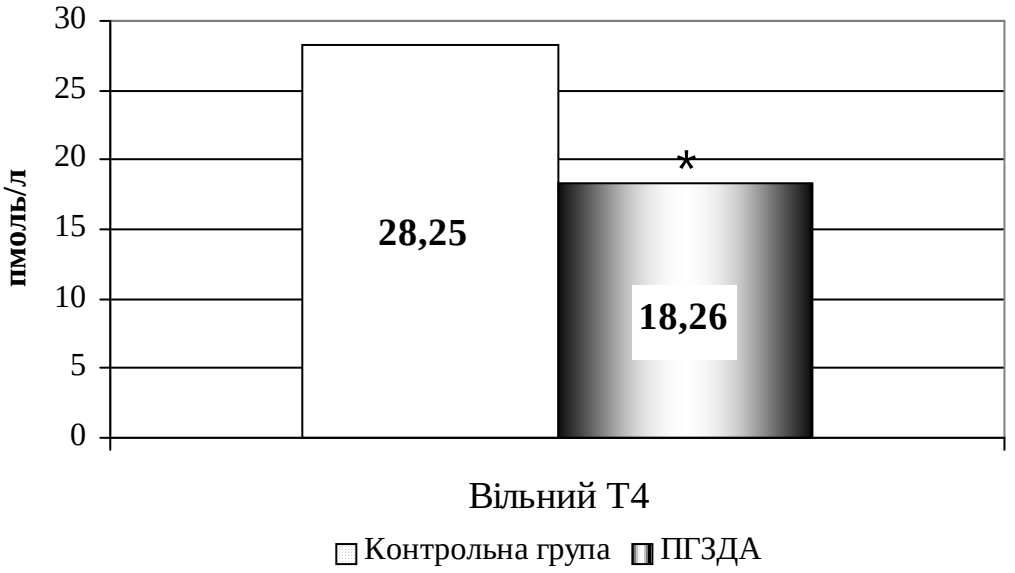


Рис. 5.1.3. Вміст вільного тироксину плазми крові контрольних та дослідних тварин

Примітка: * – різниця вірогідна проти контролю (p<0,05); ПГЗДА – щури з постгеморагічною залізодефіцитною анемією.

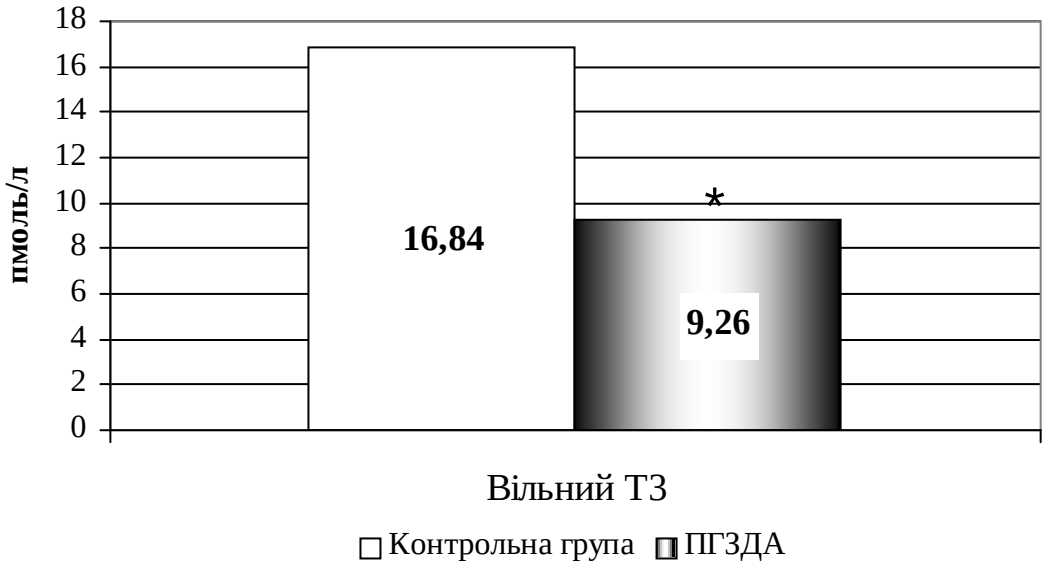


Рис. 5.1.4. Вміст вільного трийодтироніну плазми крові контрольних та дослідних тварин

Примітка: позначки ідентичні, вказаним у рис. 5.1.3.

Отже, на підставі проведених досліджень, можна стверджувати про зниження функціональної активності щитоподібної залози щурів з

експериментальною постгеморагічною залізодефіцитною анемією на фоні достатнього споживання йоду. Про це свідчать дані світлооптичних досліджень щитоподібної залози (великі фолікули, сплощення фолікулярного епітелію), а також результати гормональних досліджень тиреоїдного статусу (істотне зменшення вмісту вільних тиреоїдних гормонів у плазмі крові). Відсутність компенсаторної інтенсифікації периферичної конверсії тиреоїдних гормонів, може вказувати на пригнічення активності дейодиназної ферментної системи в умовах залізодефіциту.

5.2. Структурна організація щитоподібної залози, показники тиреоїдного статусу в нормі та при експериментальній десфераліндукованій залізодефіцитній анемії

Як видно з результатів розділу 5.1., хронічна крововтрата на фоні достатнього споживання йоду в експериментальних умовах призводить до зниження секреторної функції щитоподібної залози щурів, що підтверджує залізодефіцитний ґенез змін тиреоїдного гомеостазу в хворих з сидеропенією. Проте хронічні кровотечі супроводжуються втратою не тільки заліза, а й інших мікроелементів та біологічно активних речовин, зокрема тиреоїдних гормонів, що може також бути причиною зміни функціонування щитоподібної залози. Зважаючи на це, було здійснено ще одне моделювання залізодефіцитної анемії в щурів шляхом уведення їм дефероксаміну (десфералу). Десферал є комплексоном, який утворюючи комплексну сполуку з окисним залізом виводить його з сечею з організму, сприяючи таким чином залізодефіцитній анемізації [74].

Дослідження виконані на самках нелінійних білих щурів. Під час експерименту тварини знаходилися у приміщенні віварію при сталій температурі та вологості, в умовах нормального фотоперіоду, з вільним доступом до води та їжі. Як і в попередньому досліді, для профілактики йодної недостатності у воду, яку споживали тварини, додавали 2 краплі 5% спиртового розчину йоду на 1000 мл. Тварини були розподілені на 2 групи: 1 група (контрольна) – 10 інтактних щурів; 2 група (дослідна) – 8 щурів з десфераліндукованою залізодефіцитною анемією.

Отримані результати свідчать, що в щурів, які були контрольними по відношенню до тварин з експериментальною десфераліндукованою залізодефіцитною анемією, вага тіла була 156,30±4,25 г. Вміст гемоглобіну складав 159,91±5,24 г/л, а вміст заліза плазми крові – 38,31±1,28 мкмоль/л, що, як і в попередньому експерименті, відповідає середнім значенням цих показників у щурів.

Структурна організація паренхіми щитоподібної залози контрольних тварин цієї експериментальної серії подібна до такої в інтактних щурів попереднього досліду. При морфометричному дослідженні параметрів щитоподібної залози інтактних білих щурів встановлено, що площа фолікула дорівнює 1289,78±25,50 мкм^3, площа колоїда – 407,83±11,41 мкм^2, площа фолікулярного епітелію – 881,96±15,29 мкм^2, середня площа тироцита – 94,82±1,34 мкм^2, його середня висота – 8,96±0,07 мкм (табл. 5.2.1).

Аналіз імуноферментних досліджень показав, що вміст вільного T_4 в плазмі крові інтактних білих щурів становив 29,30±1,14 пмоль/л, вміст вільного T_3 – 18,25±0,59 пмоль/л, ТТГ – 0,13±0,02 мМО/л. Індекс конверсії вільних тиреоїдних гормонів ($вT_3/вT_4$) – 0,63±0,03.

Таблиця 5.2.1

Морфометричні показники щитоподібної залози білих щурів у нормі (M±SEM)

Показник	Інтактні щури, n=10
Площа фолікула, мкм^2	1289,78±25,50
Площа колоїда, мкм^2	407,83±11,41
Площа фолікулярного епітелію, мкм^2	881,96±15,29
Площа тироцита, мкм^2	94,82±1,34
Середня висота тироцита, мкм	8,96±0,07
Фолікулярно-колоїдний індекс	2,40±0,04
Індекс накопичення колоїда	2,26±0,02

У щурів з експериментальною десфераліндукованою залізодефіцитною анемією, як і у випадку постгеморагічної залізодефіцитної анемії, визначено характерні для сидеропенії зміни шерстяного покрову тіла, посвітління різців, низьку рухову активність та уповільнення реакції на подразнення.

Також у щурів цієї групи спостерігалося вірогідне зменшення ваги тіла відносно контрольних тварин (131,63±3,28 та 156,30±4,25 г відповідно, $p<0,01$), вмісту гемоглобіну (89,10±3,26 та 159,91±5,24 г/л відповідно, $p<0,01$) та заліза плазми крові (10,93±0,51 та 38,31±1,28 мкмоль/л відповідно, $p<0,01$).

При гістологічному дослідженні щитоподібної залози тварин з десфераліндукованою залізодефіцитною анемією визначалося переважання в її паренхімі великих фолікулів, стінка яких утворена одношаровим плоским епітелієм. Просвіт фолікулів заповнений компактним колоїдом (рис. 5.2.1 а). Порівняно з контролем відмічалося зниження сприйнятливості цитоплазми тироцитів до барвників. Ядра клітин еліпсоподібної форми, розташовуються ближче до базальної мембрани та паралельно їй. Крім того, в паренхімі щитоподібної залози щурів цієї групи виявляються посилена проліферація екстрафолікулярного епітелію, фокальне потовщення стінок окремих

фолікулів (формування так званих подушечок Сандерсона [131]) (рис. 5.2.1 б), поява фестончастих фолікулів (рис. 5.2.1 в), що свідчить про гіперплазію епітеліального компонента залози.

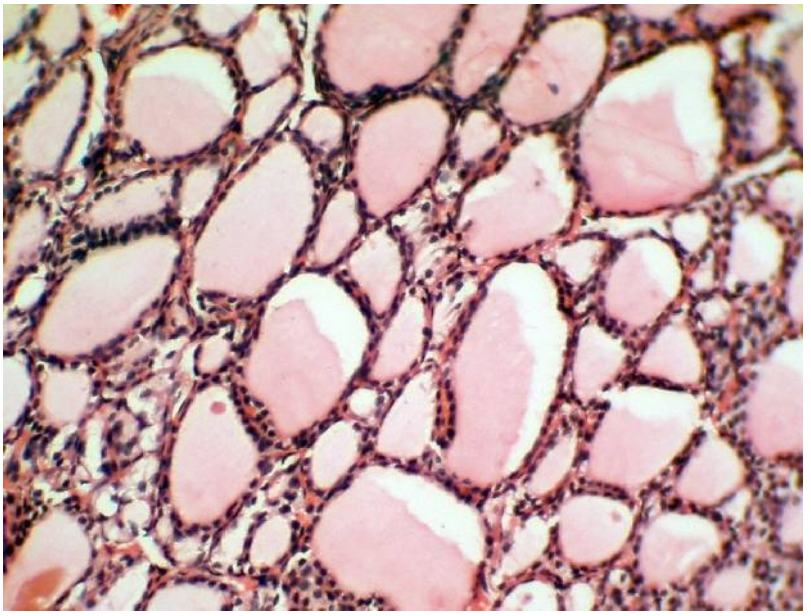


Рис. 5.2.1 а. Структурна організація паренхіми щитоподібної залози щурів в умовах експериментальної залізодефіцитної анемії. Фолікули округлої форми (1), сплощений тиреоїдний епітелій (2), компактний колоїд (3). Забарвлення гематоксиліном-еозином. Х 200.

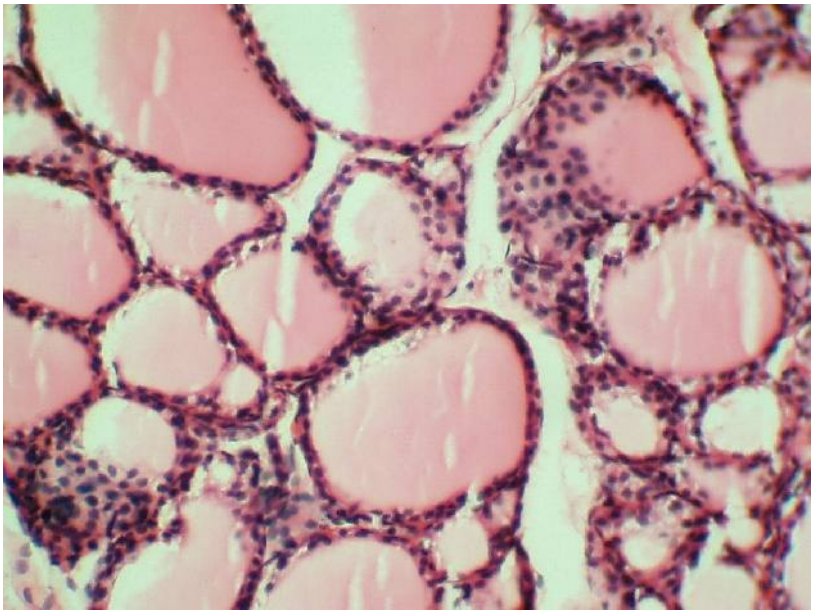


Рис. 5.2.1 б. Структурна організація паренхіми щитоподібної залози щурів в умовах експериментальної залізодефіцитної анемії. Фолікули округлої форми (1), фокальне потовщення стінок фолікулів (2). Забарвлення гематоксиліном-еозином. Х 300.

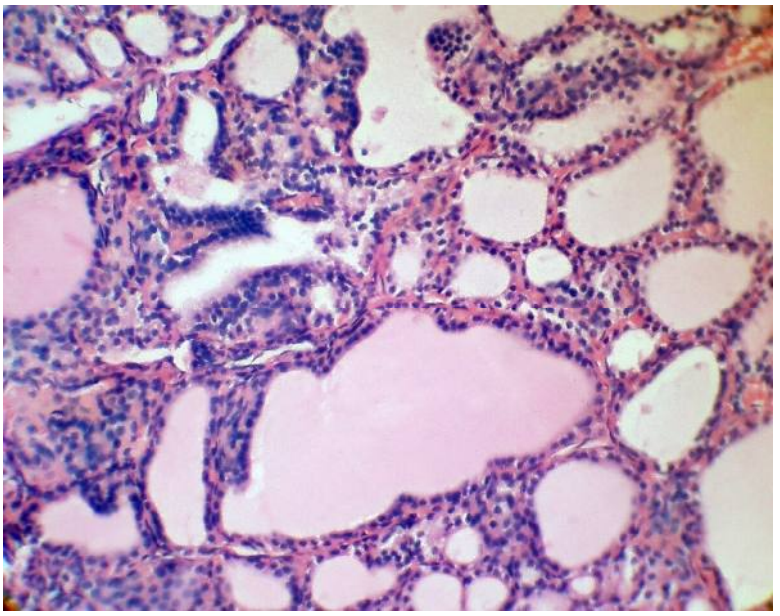


Рис. 5.2.1 в. Структурна організація паренхіми щитоподібної залози щурів в умовах експериментальної залізодефіцитної анемії. Фестончастий фолікул (1), гіперплазія екстрафолікулярного епітелію (2). Забарвлення гематоксиліном-еозином. Х 200.

При морфометричному дослідженні щитоподібної залози щурів з залізодефіцитом (табл. 5.2.2) виявлено збільшення порівняно з інтактними тваринами площі фолікула на 45% (1876,72±40,36 та 1289,78±25,50 мкм^2 відповідно, $p<0,001$), площі колоїда – майже утричі (407,83±11,41 та 1114,16±34,73 мкм^2 відповідно, $p<0,001$), а також зменшення площі фолікулярного епітелію на 14% (762,56±15,12 та 881,96±15,29 мкм^2 відповідно, $p<0,001$), середньої площі тироцита – майже удвічі (51,83±1,01 та 94,82±1,34 мкм^2 відповідно, $p<0,001$), та його середньої висоти – на 36% (5,72±0,10 та 8,96±0,07 мкм відповідно, $p<0,001$).

Розрахунок морфологічних індексів функціональної активності щитоподібної залози (рис. 5.2.2) показав, що у щурів даної групи спостерігається вірогідне зменшення порівняно з інтактними тваринами фолікулярно-колоїдного індексу (0,81±0,02 та 2,40±0,04 відповідно, $p<0,001$)

та збільшення індексу накопичення колоїда (4,14±0,12 та 2,26±0,02 відповідно, p<0,01).

Таблиця 5.2.2

Морфометричні показники щитоподібної залози щурів у нормі та в умовах десфераліндукованої залізодефіцитної анемії (M±SEM)

Показник	Контрольні тварини (n=10)	ДФЗДА (n=8)
S фолікула, мкм^2	1289,78±25,50	1876,72±40,36 *
S колоїда, мкм^2	407,83±11,41	1114,16±34,73 *
S фолікулярного епітелію, мкм^2	881,96±15,29	762,56±15,12 *
S тироцита, мкм^2	94,82±1,34	51,83±1,01 *
Середня висота тироцита, мкм	8,96±0,07	5,72±0,10 *

Примітка: * – різниця вірогідна проти контролю; ДФЗДА – тварини з десфераліндукованою залізодефіцитною анемією.

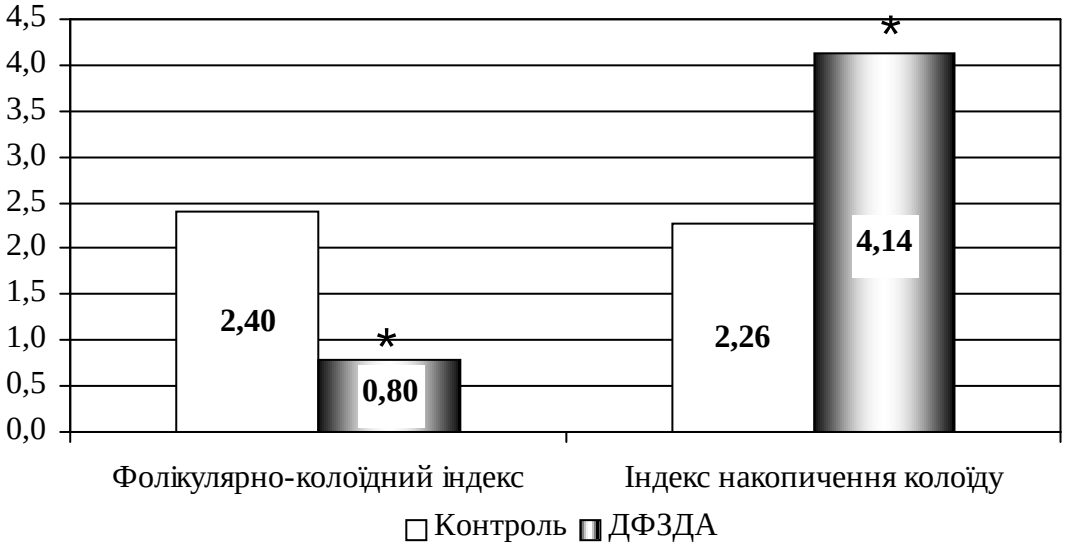


Рис. 5.2.2. Морфологічні індекси функціональної активності щитоподібної залози у нормі та в умовах десфераліндукованої залізодефіцитної анемії.

Примітка: позначки ідентичні, вказаним у табл. 5.2.2.

Визначення вмісту тиреоїдних гормонів у плазмі крові показало, що у щурів з експериментальною залізодефіцитною анемією виявляється вірогідне зниження вмісту вільного T_4 – на 41% (17,24±1,26 та 29,30±1,14 пмоль/л відповідно, p>0,01) порівняно з тваринами контрольної групи, вільного T_3 – на 43% (10,38±0,97 та 18,25±0,59 пмоль/л відповідно, p>0,01). Індекс конверсії вільних тиреоїдних гормонів та тиреотропна функція гіпофіза щурів цієї групи вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників інтактних тварин (табл. 5.2.3).

Таблиця 5.2.3

Показники тиреоїдного статусу білих щурів у нормі та в умовах десфераліндукованої залізодефіцитної анемії (M±SEM)

Показники	**Контрольні тварини (n=10)**	**ДФЗДА (n=8)**
Вільний T_4, пмоль/л	29,30±1,14	17,24±1,26 *
Вільний T_3, пмоль/л	18,25±0,59	10,38±0,97 *
Відношення вT_3/вT_4	0,63±0,03	0,66±0,03
ТТГ, мМО/л	0,13±0,02	0,11±0,01

Примітка: позначки ідентичні, вказаним у табл. 5.2.2.

Дані, отримані в результаті вивчення тиреоїдного гомеостазу щурів з експериментальною десфераліндукованою залізодефіцитною анемією, вказують на зниження функціональної активності щитоподібної залози, про що свідчать зміни будови її паренхіми (переважання великих фолікулів, сплощення тиреоїдного епітелію) та морфометричних показників (зменшення площі фолікулярного епітелію, середньої площі тироцита, його середньої висоти, фолікулярно-колоїдного індексу та збільшення індексу накопичення колоїду), а також зниження вмісту вільних тиреоїдних гормонів. Зниження

секреторної функції щитоподібної залози в умовах десфераліндукованого залізодефіциту супроводжується збереженням базального рівня тиреотропної функції гіпофіза та конверсії вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові. Це вказує на відсутність будь-яких змін з боку центральної та периферичної ланок регуляції тиреоїдного гомеостаза у відповідь на зменшення забезпечення периферичних тканин тиреоїдними гормонами при сидеропенії.

Поряд із гіпофункцією щитоподібної залози, в щурів з експериментальним залізодефіцитом мікроскопічно спостерігаються ознаки гіперплазії тиреоїдного епітелію, що нагадують зобоподібні зміни. Загальновідомою основою зобної трансформації у щитоподібній залозі є дефіцит йоду. Знижена активність йодидпероксидази, яка зумовлена дефіцитом заліза, призводить до зменшення надходження йоду до щитоподібної залози і, відповідно його включення у біосинтез тиреоїдних гормонів. У зв’язку із цим, на нашу думку, при ЗДА формується відносний дефіцит йоду, що спонукає збільшення «виробничих майданчиків» у щитоподібної залози – кількості епітеліальних клітин, які захоплюють йод та забезпечують продукцію тиреоїдних гормонів. Не зовсім логічним видається відсутність підвищеного вмісту ТТГ в дослідних тварин, адже він є стимулятором проліферації тиреоїдного епітелію і вважається основним чинником формування зобу [238]. Проте останнім часом з’явилися переконливі відомості про незалежну від ТТГ активацію проліферативних процесів у щитоподібній залозі внутрішньоклітинними факторами росту (інсуліноподібний фактор росту, епідермальний ростовий фактор, основний фактор росту фібробластів, трансформувальний фактор росту тощо) в умовах йодної недостатності [127, 161]. До активації деяких із зазначених вище факторів призводить і гіпоксія [290], яка безумовно має місце при ЗДА.

Припущення про формування зобних змін у щитоподібній залозі в умовах дефіциту заліза частково підтверджуються клінічними дослідженнями інших науковців [53, 150, 310].

5.3. Динаміка показників тиреоїдного гомеостазу щурів із експериментальною залізодефіцитною анемією під впливом патогенетичної терапії

Викладені вище результати експериментальних досліджень вказують на зміни тиреоїдного гомеостазу при залізодефіцитній анемії постгеморагічного та десфераліндукованого ґенезу, які полягають у зниженні функціональної активності щитоподібної залози. У сукупності з даними клінічних досліджень це дозволяє стверджувати про високу ймовірність залізозалежного характеру виявлених змін.

Як відомо, основним напрямком патогенетичної терапії залізодефіцитних станів є призначення феропрепаратів [46, 120]. Враховуючи порушення в тиреоїдному статусі при сидеропенії, надзвичайно цікавим, на нашу думку, є вивчення динаміки його змін під впливом патогенетичної терапії. Враховуючи це, проведено визначення показників тиреоїдного гомеостазу в щурів з експериментальною десфераліндукованою залізодефіцитною анемією після парентерального призначення поліізомальтозату заліза (Феррум Лек), який уводили дослідним тваринам (n=8) внутрішньоочеревинно щоденно з розрахунку 2,5 мг препарату на тварину протягом двох тижнів.

Аналіз отриманих результатів показав, що в щурів з залізодефіцитною анемією, які отримували ферум-лек, спостерігається збільшення вмісту

гемоглобіну майже на 15% (p<0,05) та заліза плазми крові – на 54 % (p<0,05) (табл. 5.3.1).

Табл. 5.3.1

Вміст гемоглобіну та заліза плазми крові щурів з залізодефіцитною анемією при введені поліізомальтозату заліза (M±SEM)

Показники	ДФЗДА (n=8)	ДФЗДА + Ф (n=8)
Гемоглобін, г/л	89,10±3,26	103,05±2,63 *
Плазмове залізо, мкмоль/л	10,93±0,51	16,94±0,62 *

Примітка: * – різниця вірогідна проти контролю; ДФЗДА – тварини з десфераліндукованою залізодефіцитною анемією; ДФЗДА+Ф – щури з залізодефіцитною анемією, які отримували ферропрепарат.

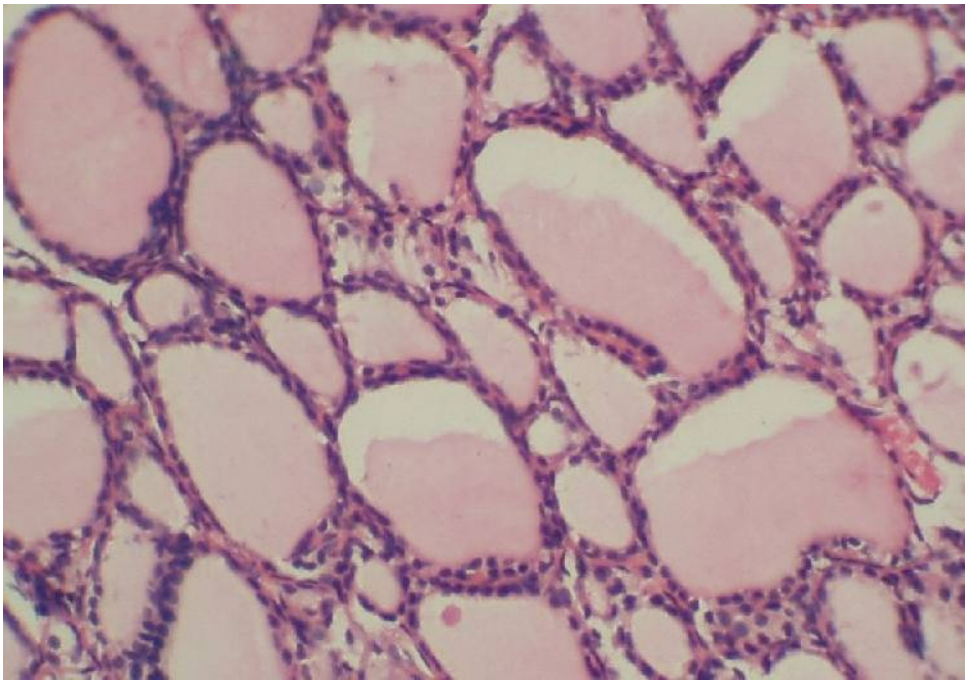


Рис. 5.3.1. Фрагмент паренхіми щитоподібної залози щурів з залізодефіцитною анемією, які отримували феррум-лек. Округлі фолікули великих розмірів (1), сплощений фолікулярний епітелій (2), компактний колоїд (2). Забарвлення гематоксиліном-еозином. Х 200.

Мікроскопічна будова щитоподібної залози щурів із експериментальною ЗДА, яким уводили феррум-лек впродовж двох тижнів, практично не відрізняється від такої в тварин із анемією, які його не отримували. У паренхімі переважають фолікули великих розмірів, просвіт яких заповнений компактним колоїдом (рис. 5.3.1). Спостерігається зниження висоти клітин фолікулярного епітелію, гіперплазія екстрафолікулярного епітелію, порушення тинкторіальних властивостей цитоплазми тироцитів.

При морфометричному дослідженні (табл. 5.3.2) щитоподібної залози щурів цієї групи виявлено вірогідне зменшення з групою тварин з залізодефіцитною анемією, яким не вводили феррум-лек площі фолікула (1514,89±29,39 та 1876,72±40,36 мкм^2 відповідно, $p<0,001$), площі колоїду (827,60±21,66 та 1114,16±34,73 мкм^2 відповідно, $p<0,001$) та фолікулярного

Таблиця 5.3.2

Морфометричні показники щитоподібної залози щурів з залізо-дефіцитною анемією при уведенні поліізомальтозату заліза (M±SEM)

Показник	Контрольні тварини (n=10)	ДФЗДА (n=8)	ДФЗДА + Ф (n=8)
S фолікула, мкм^2	1289,78±25,50	1876,72±40,36 *	1514,89±29,39 * #
S колоїда, мкм^2	407,83±11,41	1114,16±34,73 *	827,60±21,66 * #
S фолікулярного епітелію, мкм^2	881,96±15,29	762,56±15,12 *	687,29±11,84 *
S тироцита, мкм^2	94,82±1,34	51,83±1,01 *	53,74±0,87 *
Середня висота тироцита, мкм	8,96±0,07	5,72±0,10 *	5,81±0,07 *

Примітка: * – різниця вірогідна проти контролю; # - різниця вірогідна проти групи ДФЗДА; ДФЗДА – тварини з десфераліндукованою залізодефіцитною анемією; ДФЗДА+Ф – щури з залізодефіцитною анемією, які отримували ферропрепарат.

епітелію (687,29±11,84 та 762,56±15,12 мкм^2 відповідно, p<0,01). Необхідно відзначити тенденцію до нормалізації площ колоїду та фолікула, проте зазначені показники не досягають контрольних значень. Середня площа тироцита та його середня висота тварин з анемією, які піддавалися ферротерапії, вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників щурів, які не одержували феррум-лек.

Розрахунок морфологічних індексів функціональної активності щитоподібної залози (рис. 5.3.2) показав, що в щурів з залізодефіцитною анемією, які отримували феррум-лек, спостерігається збільшення порівняно з групою тварин, які його не одержували, фолікулярно-колоїдного індексу (p<0,05) та зменшення індексу накопичення колоїду (p>0,05). Наближення до контрольних значень в обох випадках була мінімальною.

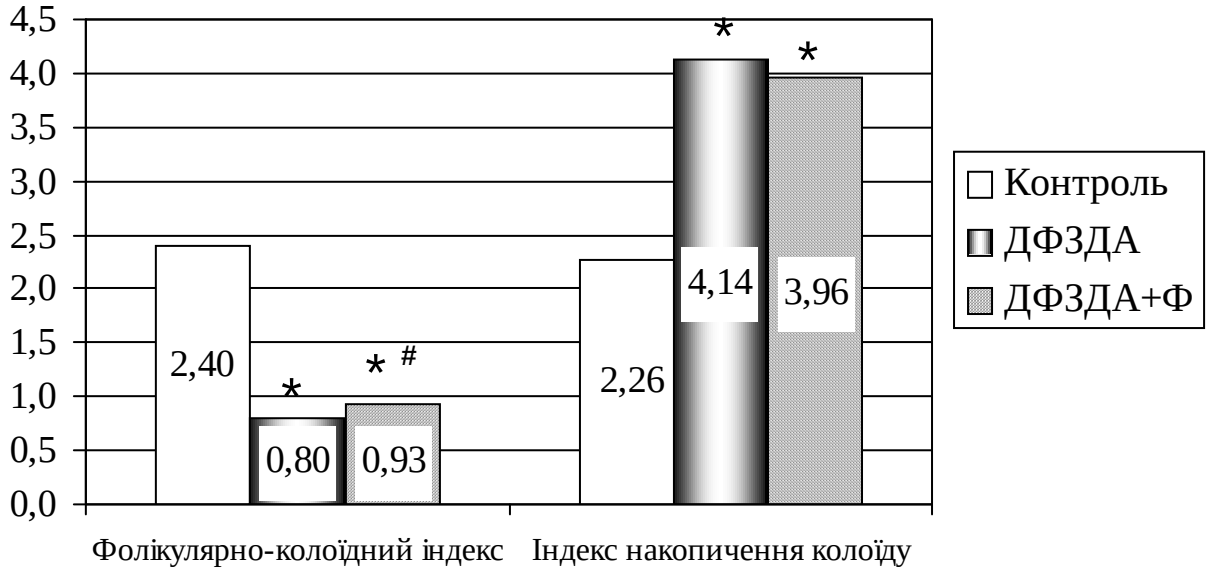


Рис. 5.3.2. Морфологічні індекси функціональної активності щитоподібної залози щурів з залізодефіцитною анемією при введені феррум-лек.

Примітка: позначки ідентичні, вказаним у табл. 5.3.2

Аналіз імуноферментних досліджень вказував на вірогідне збільшення в плазмі крові тварин з залізодефіцитною анемією, яким уводили феррум-лек,

вмісту вільного T_4 порівняно з щурам, які його не отримували (20,56±0,62 та 17,24±1,26 пмоль/л відповідно, $p<0,05$). Також відмічено тенденцію до зростання вмісту вільного T_3, але в цьому випадку статистично значимої різниці не зафіксовано. Також не відрізнялися від показників групи порівняння значення вмісту в плазмі крові ТТГ та індексу конверсії вільних тиреоїдних гормонів щурів з сидеропенією, які піддавалися ферротерапії (табл. 5.3.3).

Таблиця 5.3.3

Показники тиреоїдного статусу щурів з залізодефіцитною анемією при введені поліізомальтозату заліза (M±SEM)

Показник	Контрольні тварини (n=10)	ДФЗДА (n=8)	ДФЗДА + Ф (n=8)
Вільний T_4, пмоль/л	29,30±1,14	17,24±1,26 *	20,56±0,62 * #
Вільний T_3, пмоль/л	18,25±0,59	10,38±0,97 *	12,47±0,74 *
Відношення вT_3/вT_4	0,63±0,03	0,61±0,06	0,60±0,03
ТТГ, мОД/л	0,13±0,02	0,11±0,01	0,12±0,02

Примітка: позначки ідентичні, вказаним у табл. 5.3.2.

Викладені вище результати вивчення тиреоїдного гомеостазу щурів із експериментальною десфераліндукованою анемією, які піддавалися патогенетичній терапії залізовмісним препаратом феррум-лек, вказують на мінімальні ознаки відновлення зниженої функції щитоподібної залози. Це проявляється тенденцією до нормалізації деяких морфометричних величин (площа фолікула та колоїда, фолікулярно-колоїдного індексу), а також вмісту вільного T_4 в плазмі крові. Необхідно відзначити, що ні один із зазначених показників не наближався до контрольних значень. До того ж усі інші показники вірогідно не відрізнялися від таких у щурів із залізодефіцитною анемією, які не отримували препарат заліза.

5.4. Тиреоїдний гомеостаз щурів із експериментальною залізодефіцитною анемією в динаміці лікування препаратами заліза та йоду

Неналежний рівень нормалізації функції щитоподібної залози в умовах залізодефіциту під впливом ферротерапії, на нашу думку, спричиняє необхідність застосування поряд з засобами заліза (базисна патогенетична терапія) лікарських препаратів, дія яких спрямована безпосередньо на корекцію змін тиреоїдного гомеостазу. Зважаючи на ураження при сидеропенії інтратиреоїдного обміну йоду, яке зумовлено зниженням активності йодидпероксидази, виправданим, на нашу думку, є долучення до патогенетичної терапії йодовмісних препаратів.

Для перевірки цього положення проведено вивчення морфофункціонального стану щитоподібної залози та тиреотропної функції гіпофіза щурів з експериментальною залізодефіцитною анемією, які поряд із феротерапією (поліізомальтозат заліза) отримували лікарський засіб, що містить йод (Калій йодид-200, “Berlin-Chemie”, Німеччина) з розрахунку 20 мкг/100 г маси тіла. Калію йодид перед застосуванням розчиняли у фізіологічному розчині та уводили щоденно внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда протягом 7 діб через тиждень після початку феротерапії.

При гістологічному дослідженні щитоподібної залози щурів цієї групи у паренхімі світлооптично виявлялися фолікули округлої форми переважно середніх розмірів (рис. 5.4.1). Просвіт фолікулів заповнений гомогенним колоїдом, спостерігаються явища його маргінальної вакуолізації. Клітини фолікулярного епітелію кубічної форми, їх цитоплазма забарвлена базофільно з ацидофільним відтінком. Ядра тироцитів округлої форми з

рівними контурами. Ознаки гіперплазії тиреоїдного епітелію практично не визначаються.

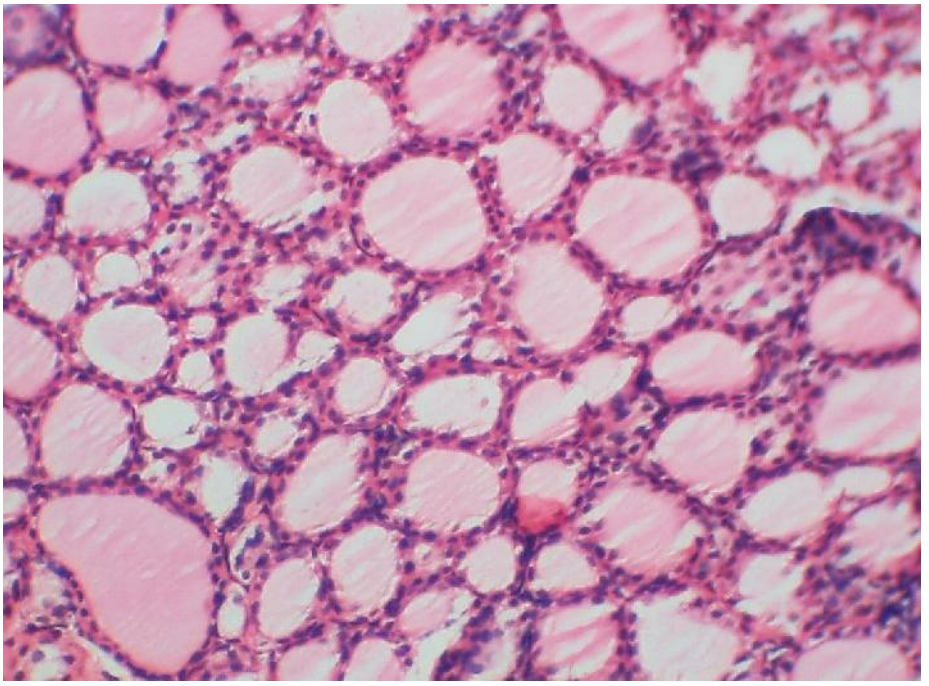


Рис. 5.4.1. Фрагмент паренхіми щитоподібної залози щурів з залізодефіцитною анемією, які отримували феррум-лек та калію йодид.

Округлі фолікули (1), тироцити кубічної форми (2), колоїд (3). Забарвлення гематоксиліном-еозином. Х 200.

Морфометричний аналіз (табл. 5.4.1) показав, що в щурів із залізодефіцитною анемією, які поряд із феротерапією піддавалися введенню калію йодиду, спостерігається вірогідне зменшення площі фолікула на 27 % ($p<0,01$) та площі колоїда на 50% ($p<0,001$) порівняно з тваринами з експериментальним залізодефіцитом, які не отримували патогенетичної терапії, а також збільшення площі фолікулярного епітелію, середньої площі тироцита та його середньої висоти. Необхідно зазначити, що площа фолікула в щурів із ЗДА, яким уводили препарати заліза та йоду, практично не відрізнялася від контрольних тварин (1372,5±31,08 та 1289,8±25,50 мкм^2 відповідно).

Таблиця 5.4.1

Морфометричні показники щитоподібної залози щурів з ДФЗДА, які отримували залізо- та йодовмісні засоби (M±SEM)

Показник	ДФЗДА, n=8	ДФЗДА + Fe, n=8	ДФЗДА + Fe + I, n=8
S фолікула, мкм^2	1876,7 ± 40,36	1514,9 ± 29,39 *	1372,5 ± 31,08 * #
S колоїда, мкм^2	1114,16 ± 34,73	827,60 ± 21,66 *	555,48 ± 17,78 * #
S фолікулярного епітелію, мкм^2	762,55 ± 15,12	687,29 ± 11,84 *	817,07 ± 14,89 * #
S тироцита, мкм^2	51,83 ± 1,01	53,74 ± 0,87	66,76 ± 1,01 * #
Середня висота тироцита, мкм	5,72 ± 0,10	5,81 ± 0,07	7,56 ± 0,07 * #

Примітка: ДФЗДА – тварини із експериментальною десфераліндукованою ЗДА; ДФЗДА + Fe – тварини із експериментальною ЗДА, які піддавалися моноферотерапії; ДФЗДА + Fe + I – тварини із експериментальною ЗДА, які отримували залізо- та йодвмісний препарати; * – різниця вірогідна проти групи ДФЗДА, # – різниця вірогідна проти групи ДФЗДА + Fe

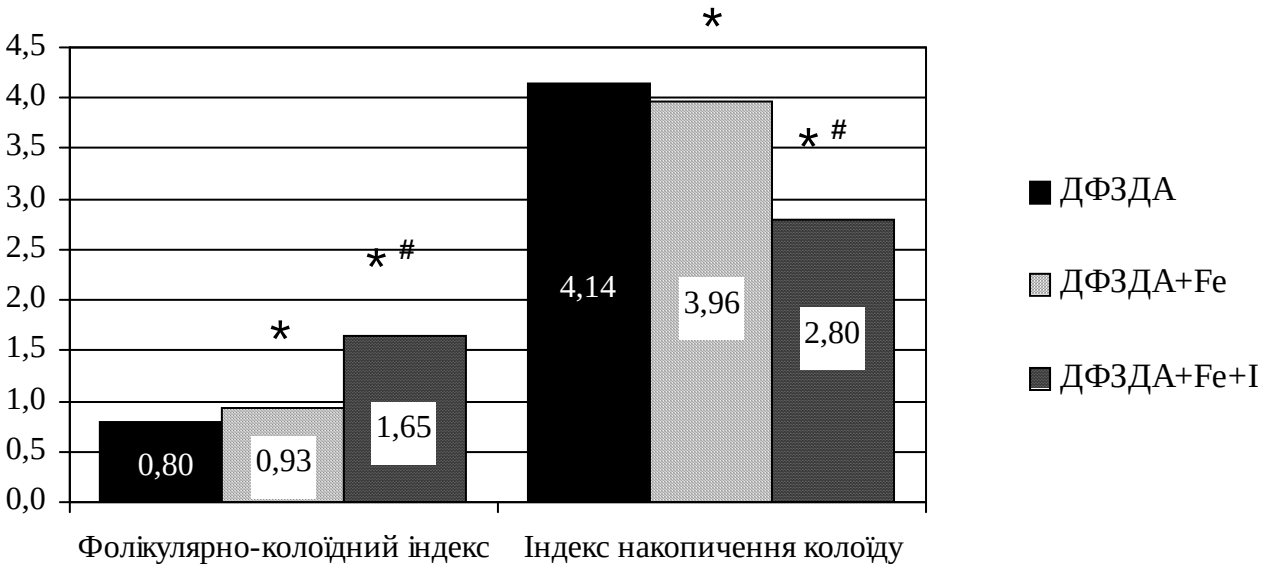


Рис. 5.4.2. Морфологічні індекси функціональної активності щитоподібної залози щурів з ДФЗДА, які отримували залізо- та йодовмісні засоби (M±SEM)

Примітка: позначки ідентичні наведеним у табл. 5.4.1.

Помітної тенденції до нормалізації зазнавали також фолікулярно-колоїдний індекс та індекс накопичення колоїда (рис. 5.4.2). В усіх випадках зазначені морфометричні показники вірогідно відрізнялися від групи щурів із залізодефіцитною анемією, які піддавалися моноферотерапії.

Гормональні дослідження (табл. 5.4.2) вказують на збільшення у тварин, яким уводили препарати заліза та йоду, вільного T_4 ($p<0,05$) та вільного T_3 ($p<0,05$) в плазмі крові порівняно із анемічними щурами, які не отримували патогенетичної терапії. Вміст вільного T_3 був також вірогідно більшим за аналогічний показник в щурів із залізодефіцитною анемією, які піддавалися моноферотерапії ($p<0,05$). Визначається збільшення вмісту ТТГ в плазмі крові та індексу конверсії вільних тиреоїдних гормонів, проте ці зміни не є статистично значимими відносно груп порівняння.

Таблиця 5.4.2

Морфометричні показники щитоподібної залози щурів з ДФЗДА, які отримували залізо- та йодовмісні засоби (M±SEM)

Показник	ДФЗДА, n=8	ДФЗДА + Fe, n=8	ДФЗДА + Fe + I, n=8
Вільний T_4, пмоль/л	17,24 ± 1,26	20,56 ± 0,62 *	22,16 ± 0,86 *
Вільний T_3, пмоль/л	10,38 ± 0,97	12,47 ± 0,74 *	15,13 ± 0,75 * #
ТТГ, мМО/л	0,11 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,16 ± 0,02
вT_3/вT_4	0,61 ± 0,06	0,60 ± 0,03	0,68 ± 0,04

Примітка: позначки ідентичні наведеним у табл. 5.4.1.

Таким чином, наведені результати вказують на більшу ефективність комбінації залізо- та йодвмісних препаратів у корекції порушень тиреоїдного гомеостазу в щурів з експериментальною залізодефіцитною анемією порівняно із моноферотеріпєю. Застосування зазначеної комбінації супроводжувалося відчутним покращенням морфологічного стану паренхіми

щитоподібної залози, істотною нормалізацією її морфометричних показників, а в окремих випадках – повною реверсією цих величин до контрольних значень. Також спостерігається істотний приріст плазмових концентрацій вільних тиреоїдних гормонів, причому вміст вільного T_3 вірогідно переважав такий в анемічних щурів, які отримували тільки залізовмісний препарат. Поряд із цим необхідно відзначити деяке підвищення тиреотропної функції гіпофіза та інтенсифікацію конверсії тиреоїдних гормонів, хоча зазначені показники центральної та периферичної ланок тиреоїдного гомеостазу і не носили вірогідний характер, що можливо зумовлено порівняно невеликою кількістю дослідних тварин.

5.5. Морфофункціональні властивості еритроцитів у щурів з експериментальною залізодефіцитною анемією в динаміці лікування

Результати експериментальних досліджень вказують на істотні зміни морфологічних та гормональних показників, що характеризують функціональний стан щитоподібної залози в щурів, які піддавалися моделюванню залізодефіцитної анемії на фоні достатнього споживання йоду. Ці зміни свідчать про зниження секреторної активності щитоподібної залози на тлі дефіциту заліза. Біохімічні ознаки гіпофункції щитоподібної також визначаються і в людей, хворих на залізодефіцитну анемію. До того ж клінічні дослідження демонструють порушення структурно-функціональних властивостей еритроцитів у пацієнтів із сидеропенію. Виразність цих порушень корелює із вмістом вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові, що вказує на вагому патогенетичну роль змін тиреоїдного гомеостазу в дестабілізації еритроцитарних мембран при залізодефіцитній анемії. Враховуючи відомості про позитивний вплив йодтиронінів у фізіологічних

концентраціях на морфофункціональні властивості еритроцитів in vitro [151], а також їх покращання при застосуванні замісної терапії тиреоїдними гормонами в хворих на гіпотиреоз [253], виправданою на наш погляд, є спроба включення у комплекс лікування залізодефіцитної анемії окрім йодовмісних засобів, препаратів, що містять гормони щитоподібної залози, зокрема тироксин.

У зв’язку із цим виконані експериментальні дослідження з метою вивчення морфофункціональних властивостей еритроцитів та їх гормонодепонувальної функції в щурів із десфераліндукованою анемією в динаміці лікування за такими схемами:

а). моноферотерапія;

б). феротерапія + йодовмісний засіб;

в). феротерпія + L-тироксин.

В експеримент включено 5 груп дослідних тварин: 1-ша група – 10 інтактних щурів, 2-га група – 8 тварин з експериментальною десфераліндукованою залізодефіцитною анемією, 3-тя група – 8 щурів із анемією, які отримували препарат заліза, 4-та група – 8 щурів із залізодефіцитною анемією, яким уводили залізо- та йодовмісні засоби, 5-та група – 6 тварин із залізодефіцитною анемією, яким поряд із феротерапією вводили L-тироксин. Препарат заліза (феррум-лек) та йоду (калію йодид) щури отримували за наведеною раніше схемою. Тироксин щурам із залізодефіцитною анемією вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду в дозі 0,2 мкг/100 г упродовж 14 діб. У всіх дослідних тварин визначали коефіцієнт здатності еритроцитів до деформації (КЗЕД), проникливість еритроцитарних мембран (ПЕМ). Також вивчали

катехоламіндепонувальну функцію еритроцитів (КАДФЕ) та оцінювали здатність червонокрівців депонувати вільні тиреоїдні гормони.

Аналіз отриманих результатів показав, що в щурів із експериментальною залізодефіцитною анемією спостерігається зниження здатності еритроцитів до деформації (табл. 5.5.1), про що свідчить зменшення КЗЕД на 22 % ($p<0,001$) порівняно з групою контрольних тварин. Уведення анемічним щурам залізовмісного препарату впродовж 14 діб призводить до вірогідного зростання КЗЕД в 1,09 рази ($p<0,05$) порівняно з щурами із залізодефіцитною анемією, які не отримували патогенетичної терапії. Позитивний ефект також відмічено і в тварин, яким поряд із феротерапією вводили калію йодид – КЗЕД збільшився в 1,14 рази ($p<0,05$). Хоча значення КЗЕД в цій групі тварин було на 5 % вищим за таке в щурів з анемією, які піддавалися монофероторапії, статистично значимої різниці між ними не зафіксовано. Необхідно зазначити, що в жодній з перелічених груп щурів, яким проводили патогенетичну терапію, здатність еритроцитів до деформації не набувало контрольних значень. Призначення комбінації “L-тироксин+феррум-лек” дослідним тваринам із залізодефіцитною анемією зумовило збільшення КЗЕД в 1,24 рази порівняно з вихідними показниками ($p<0,01$), причому деформабельність еритроцитів у цій групі практично не відрізнялася від такої в інтактних щурів ($p=0,19$), натомість була вірогідно більшою ніж у випадках застосування монофероторапії та схеми “феррум-лек+калію йодид” ($p<0,05$). Це свідчить про більшу ефективність зазначеної комбінації в корекції порушеної здатності еритроцитів до деформації при залізодефіцитній анемії, а також може слугувати непрямим доказом патогенетичної ролі гіпотироксинемії в розвитку цих порушень.

Таблиця 5.5.1

Здатність еритроцитів до деформації в щурів з експериментальною залізодефіцитною анемією в динаміці лікування (M±SEM)

Група	КЗЕД, у.о.
Інтактні щурі (n=10)	1,96±0,03
ДФЗДА (n=8)	1,52±0,06 [a]
ДФЗДА+Fe (n=8)	1,66±0,05 [a b]
ДФЗДА+Fe+I (n=8)	1,73±0,05 [a b]
ДФЗДА+Fe+L-T (n=6)	1,88±0,04 [b c d]

Примітка: ДФЗДА – тварини з десфераліндукованою залізодефіцитною анемією; ДФЗДА+Fe – тварини з ДФЗДА, які піддавалися моноферотерапії; ДФЗДА+Fe+I – тварини із ДФЗДА, які отримували в залізо- та йодвмісний препарати, ДФЗДА+Fe+L-T – тварини із ДФЗДА, яким уводили препарати заліза та L-тироксину; [a] – різниця вірогідна проти групи інтактних щурів ($p<0,05$); [b] – проти групи ДФЗДА, [c] – проти групи ДФЗДА + Fe; [d] – проти групи ДФЗДА + Fe + I.

При дослідженні ступеня гемолізу в сумішах ізотонічних розчинів сечовини та NaCl (табл. 5.5.3) встановлено, що як і в клінічних умовах залізодефіцитна анемія в щурів зумовлює зниження проникливості еритроцитарних мембран (ПЕМ). ПЕМ в анемічних щурів була вірогідно меншою ніж в інтактних тварин в II, III, IV, V та VI робочих розчинах. Застосування залізовмісного препарату супроводжувалося статистично значимим зростанням ПЕМ у II, III та V пробірках, проте повна нормалізація відмічена лише у III робочому розчині. Призначення в якості патогенетичної терапії комбінації залізо- та йодвмісних засобів сприяло зростанню ПЕМ у II, III, V та VI робочих розчинах, причому в II та VI пробірках проникливість мембран еритроцитів була вірогідно більшою ніж в анемічних щурів, які піддавалися моноферотерапії. У групі щурів із залізодефіцитною анемією,

яким поряд із залізовмісним препаратом уводили L-тироксин протягом 14 діб, спостерігається статистично значиме зростання ступеня сечовинного гемолізу в усіх робочих розчинах порівняно із анемічними тваринами, які не отримували лікування. У II, III, IV та V пробірках виявлялася повне відновлення ПЕМ.

Таблиця 5.5.3

Проникливість еритроцитарних мембран в щурів з експериментальною залізодефіцитною анемією в динаміці лікування (M±SEM)

Групи	Робочі розчини (сечовина/NaCl)					
	I 40:60	**II 45:55**	**III 50:50**	**IV 55:45**	**V 60:40**	**VI 65:45**
Інтактні щурі (n=10)	7,80±0,95	16,54±1,67	49,13±1,24	86,06±3,25	94,68±1,06	97,89±0,33
ДФЗДА (n=8)	4,91±0,79	10,33±0,61 a	40,04±2,07 a	63,77±2,05 a	77,57±1,51 a	85,22±1,14 a
ДФЗДА+Fe (n=8)	5,54±0,68	11,73±0,63 a b	45,37±2,16	65,04±1,63 a	82,38±1,29 a b	85,24±1,19 a
ДФЗДА+Fe+I (n=8)	6,11±0,72	13,91±0,74 b c	52,51±3,67 b	65,75±1,39 a	83,05±1,34 a b	91,49±0,94 a b c
ДФЗДА+Fe+L-T (n=6)	8,15±0,49	13,65±1,13 b	49,92±1,93 b	80,09±1,40 b c d	91,05±1,16 b c d	95,02±1,01 a b c d

Примітка: позначки ідентичні, вказаним у табл. 5.5.1.

Результати гістохімічних досліджень вказують на істотне зменшення здатності еритроцитів зв’язувати катехоламіни (рис. 5.5.1) в щурів з експериментальною десфераліндукованою залізодефіцитною анемією. В тварин цієї групи катехоламіндепонувальна функція еритроцитів (КАДФЕ) склала лише 0,66±0,07 у.о., що майже втричі менше ніж в інтактних тварин ($p<0,001$).

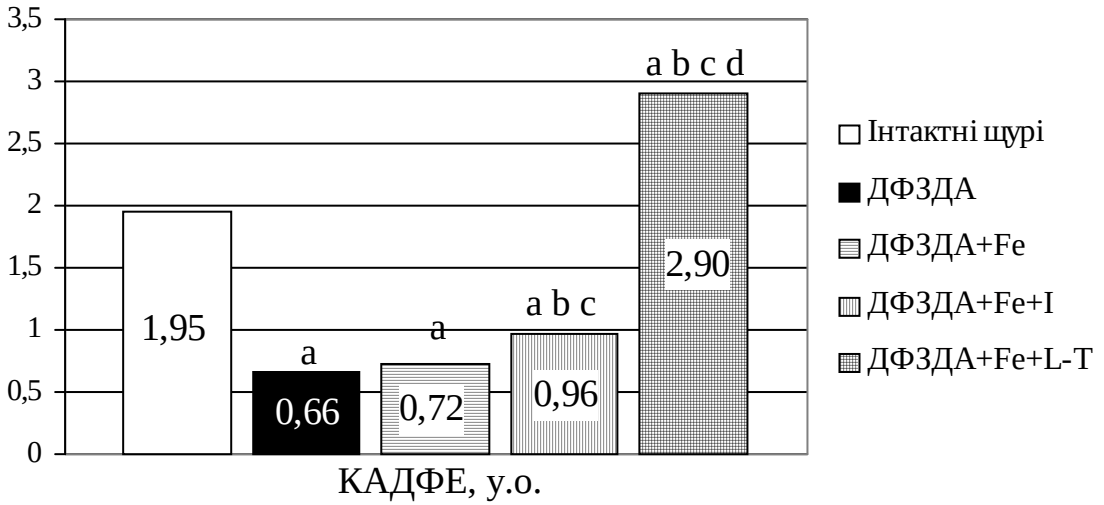


Рис. 5.5.1. Катехоламіндепонувальна функція еритроцитів в щурів з експериментальною залізодефіцитною анемією в динаміці лікування.

Примітка: позначки ідентичні, вказаним у табл. 5.5.1.

У мазках крові анемічних щурів, забарвлених нітратом срібла, катехоламіни мали вигляд дрібних включень (рис. 5.5.2 б). Зменшення катехоламінів було настільки виражене, що в частині еритроцитів залишалися лише сліди еритроцитів.

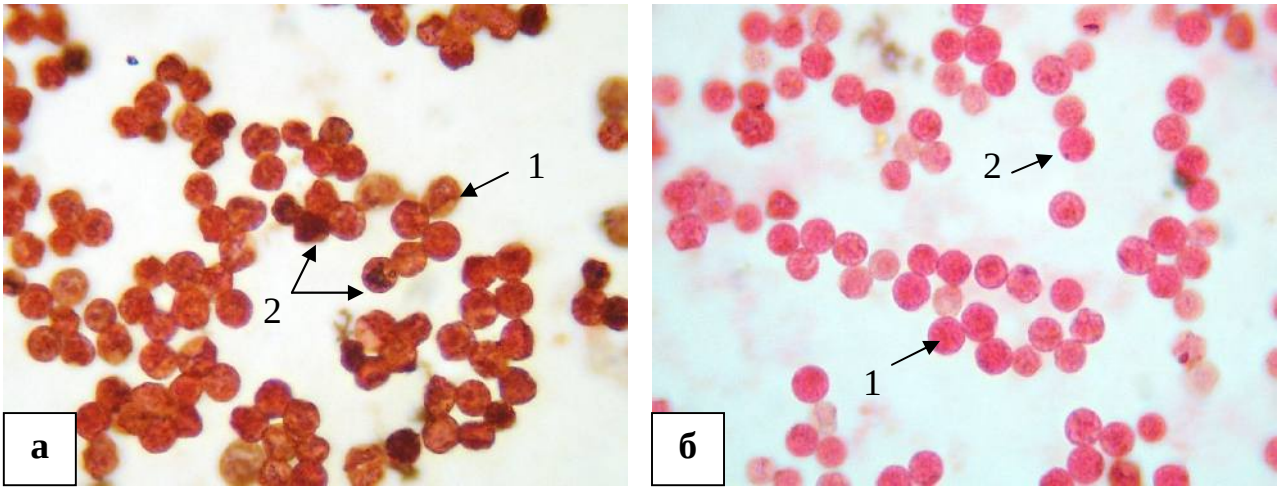


Рис. 5.5.2. Цитохімічне виявлення катехоламінів в еритроцитах інтактних щурів (а) та щурів з залізодефіцитною анемією (б). Еритроцит (1), включення катехоламінів (2). Забарвлення нітратом срібла. Х 1350

Призначення феррум-лек не супроводжувалося помітним покращенням КАДФЕ (рис. 5.5.1), хоча цей показник і був на 10% більшим за такий в

анемічних щурів, які не отримували патогенетичної терапії (p>0,05). При одночасному застосуванні препаратів, що містять залізо та йод, спостерігається збільшення КАДФЕ на 45 % (p<0,05), причому це збільшення було вірогідним і по відношенню групи щурів, яким проводили моноферотерапію, що вказує про більшу ефективність цієї схеми лікування. Проте здатність еритроцитів зв’язувати катехоламіни щурів цієї групи не досягала контрольних значень.

Застосування комбінації залізовмісного препарату та L-тироксину призводило до суттєвого підвищення КАДФЕ до 2,9±0,12 у.о., що більш ніж в 4 рази вище за аналогічний показник в анемічних щурів, які не отримували патогенетичної терапії (p<0,001) (рис. 5.5.1). У мазках крові еритроцити були “перевантажені” катехоламінами (рис. 5.5.3), що підтверджує відомості про здатність тиреоїдних гормонів підвищувати кількість адренорецепторів на мембранах цих клітин [15, 164, 285].

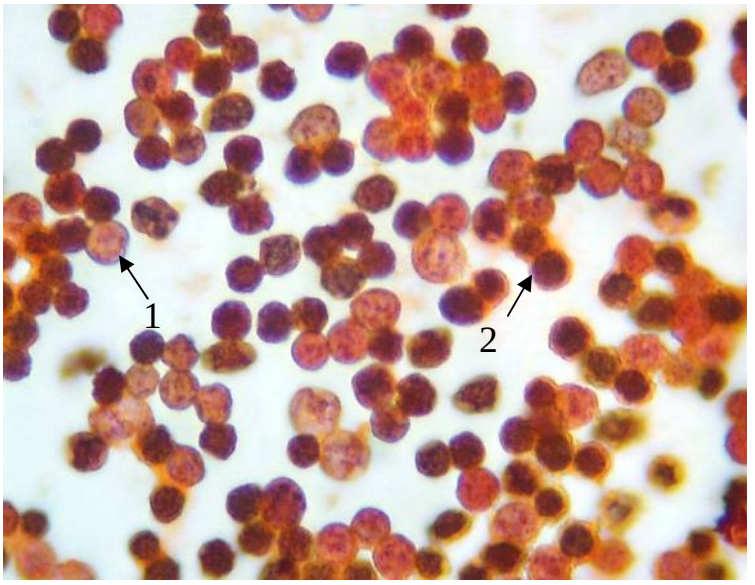


Рис. 5.5.3. Цитохімічне виявлення катехоламінів в еритроцитах щурів з залізодефіцитною анемією, які отримували препарати заліза та тироксину. Еритроцит (1), включення катехоламінів (2). Забарвлення нітратом срібла. Х 1350.

При вивченні йодтироніндепонувальної функції еритроцитів (табл. 5.5.4) встановлено, що у щурів здатність депонувати вільні тиреоїдні гормони в кілька разів перевищує таку в людей. Це узгоджується з даними літератури про більш інтенсивні транспортні та метаболічні процеси в червоних клітинах щурів порівняно із людьми [195].

Як і в клінічних умовах, у щурів із експериментальним залізодефіцитом визначається зменшення тироксиндепонувальної та трийодтиронін-депонувальної функцій еритроцитів (T_4ДФЕ та T_3ДФЕ) на 34 ($p<0,001$) та 39% ($p<0,001$) відповідно порівняно із аналогічними показниками контрольних тварин.

Таблиця 5.5.4

Здатність еритроцитів депонувати вільні тиреоїдні гормони в щурів з експериментальною залізодефіцитною анемією в динаміці лікування (M±SEM)

Група	T_4ДФЕ, у.о.	T_3ДФЕ, у.о.
Інтактні щурі (n=10)	3,10±0,07	4,71±0,12
ДФЗДА (n=8)	2,01±0,09 [a]	2,98±0,17 [a]
ДФЗДА+Fe (n=8)	2,30±0,08 [a b]	3,43±0,19 [a b]
ДФЗДА+Fe+I (n=8)	2,57±0,10 [a b c]	3,95±0,14 [a b c]

Примітка: позначки ідентичні, вказаним у табл. 5.5.1.

Монофероторапія супроводжується вірогідним зростанням T_4ДФЕ та T_3ДФЕ, однак зазначені показники не досягли контрольних значень. До показників інтактних щурів не наблизилася також і здатність еритроцитів депонувати тиреоїдні гормони анемічних щурів, яким уводили поряд із залізовмісним препаратом калію йодид. Проте зростання T_4ДФЕ та T_3ДФЕ на фоні такого варіанту патогенетичної терапії було більш відчутним ніж при

моноферотерапії, і вірогідно переважало такі на 11 та 18 % відповідно ($p<0,05$ в обох випадках).

Отже, на підставі отриманих результатів можна дійти висновку про порушення морфофункціонального стану еритроцитів щурів в умовах експериментальної залізодефіцитної анемії, яке проявляється зниженням деформабельності еритроцитів, проникливості їхніх мембран, механічної резистентності та здатності депонувати гормони. Застосування залізовмісного засобу супроводжується помірним покращенням зазначених властивостей еритроцитів, що ймовірно зумовлено недостатнім рівнем відновлення показників тиреоїдного гомеостазу в динаміці моноферотерапії. Уведення анемічним щурам поряд із феропрепаратом засобів, дія яких спрямована на корекцію зниженої секреторної функції щитоподібної залози (калію йодид та L-тироксин) спричиняє істотніше покращання структурно-функціонального стану еритроцитів у порівнянні із моноферотерапією, що, можливо, сприятиме швидшій нормалізації кисневотранспортної функції еритроцитів та усуненню мікроциркуляторних розладів, які мають місце при залізодефіцитній анемії.

Зважаючи на різну ефективність зазначених варіантів патогенетичного лікування в корекції порушень тиреоїдного гомеостазу, а також враховуючи стимулювальний вплив тиреоїдних гормонів на еритропоез та метаболізм заліза, доцільним є дослідження впливу моноферотерапії та комбінацій залізовмісного препарату із калію йодидом та L-тироксином на динаміку вмісту гемоглобіну та заліза в плазмі крові щурів із залізодефіцитною анемією.

Аналіз отриманих результатів показав, що в анемічних щурів, які піддавалися моноферотерапії, спостерігається вірогідне збільшення вмісту гемоглобіну та заліза в плазмі крові на 14 ($p<0,05$) та 35% ($p<0,01$) відповідно

у порівнянні із щурами, які не отримували патогенетичної терапії. При одночасному застосуванні поліізомальтозату заліза та калію йоду збільшення цих показників склало 20 ($p<0,01$) та 61 % ($p<0,001$) відповідно, при комбінації “феропрепарат + L-тироксин” – 29 ($p<0,001$) та 47 % ($p<0,001$) відповідно. Слід відзначити, що уведення калію йоду та L-тироксину супроводжувалося більш істотним приростом гемоглобіну та плазмового заліза, причому збільшення вмісту гемоглобіну при такому лікуванні носило вірогідно виразніший характер ніж на фоні моноферотерапії.

Таблиця 5.5.4

Вміст гемоглобіну та заліза плазми крові в щурів з експериментальною залізодефіцитною анемією в динаміці лікування (M±SEM)

Група	Гемоглобін, г/л	Залізо плазми, мкмоль/л
Інтактні щурі (n=10)	159,91±5,24	38,30±1,28
ДФЗДА (n=8)	89,10±3,26 [a]	10,93±0,51 [a]
ДФЗДА+Fe (n=8)	103,05±2,63 [a b]	16,94±0,62 [a b]
ДФЗДА+Fe+I (n=8)	111,89±4,35 [a b c]	18,32±0,89 [a b]
ДФЗДА+Fe+L-T (n=6)	123,84±5,66 [a b c d]	20,51±0,95 [a b]

Примітка: позначки ідентичні, вказаним у табл. 5.5.1.

У зв’язку із цим можна констатувати, що за своєю ефективністю щодо впливу на вміст гемоглобіну та плазмового заліза комбінації феропрепаратів із засобами, які містять йод та L-тироксин, переважають моноферотерапію.

На підставі отриманих результатів та їх аналізу можна стверджувати, що застосування поряд із традиційним патогенетичним лікуванням калію йодиду та левотироксину сприяє, окрім відновлення секреторної функції залози, більш ефективному покращанню морфофункціональних властивостей еритроцитів та швидшому приросту гемоглобіну та плазмового заліза в щурів з експериментальною залізодефіцитною анемією.

РОЗДІЛ 6
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ

6.1. Показники тиреоїдного гомеостазу в хворих на залізодефіцитну анемію в динаміці лікування залізовмісними засобами

Дослідження, результати яких викладені у попередніх розділах, дозволили встановити істотні зміни тиреоїдного гомеостазу при залізодефіцитній анемії. Як в клінічних, так і в експериментальних умовах залізодефіцитна анемія супроводжувалася зниженням вмісту вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові, що свідчить про недостатню секреторну функцію щитоподібної залози при цьому патологічному стані. Ступінь зниження вмісту гормонів щитоподібної залози поглиблювалася із віком хворих та важкістю захворювання. Окрім тенденції до зниження функціональної активності щитоподібної залози в 13,88% хворих на залізодефіцитну анемію визначалася гіпотироксинемія, а в 38,89% – гіпотрийодтиронінемія, що вказує на наявність у таких пацієнтів біохімічних ознак гіпотиреозу. Враховуючи відомості щодо стимулювального впливу тиреоїдних гормонів на еритропоез [147, 152] та їхньої участі в регуляції метаболізму заліза [232, 296], гіпойодтиронінемія, на нашу думку, відіграє важливу патогенетичну роль у розвитку та прогресуванні залізодефіцитної анемії.

Наявність гіпофункції щитоподібної залози при залізодефіцитній анемії можливо потребує медикаментозної корекції. В експериментальних дослідженнях нами показана більша ефективність комбінації залізовмісного препарату з лікарськими засобами йоду та L-тироксину в корекції відхилень

показників тиреоїдного статусу щурів із залізодефіцитною анемію порівняно із моноферотерапією. Проте застосування цих засобів в клінічних умовах потребує додаткового обґрунтування, оскільки гіпойодтиронінемія може носити транзиторний характер, що характерно для нетиреоїдних захворювань. Тому доцільно визначити ступінь та характер змін показників функціональної активності щитоподібної залози хворих на залізодефіцитну анемію в динаміці патогенетичного лікування залізовмісними препаратами, а також оцінити ефективність цих засобів щодо відновлення ендокринного балансу.

У зв’язку із цим метою досліджень, результати яких викладені у даному підрозділі, було вивчення динаміки показників тиреоїдного гомеостазу в хворих на залізодефіцитну анемію на фоні патогенетичної терапії залізовмісними препаратами.

Дослідження показників тиреоїдного гомеостазу в динаміці феротерапії виконано у 77 хворих на залізодефіцитну анемію віком від 16 до 74 років. Для проведення порівняльного аналізу отриманих даних серед обстежених пацієнтів були виділені вікові підгрупи: хворі юнацького віку – 14 чоловік, зрілого віку – 51 особа; похилого віку – 12 пацієнтів. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб.

Хворим на фоні лікувального режиму та дієтичного харчування, призначалася феротерапія у вигляді препаратів сульфату заліза – “Сорбіфер-Дурулес” (Egis, Угорщина/Франція) або “Тардіферон” (Robapharm, Швейцарія) із розрахунку 100-200 мг двохвалентного заліза на добу. За показами окремим хворим також проводили гемокомпонентну терапію у вигляді переливання еритроцитарної маси.

Пацієнти обстежувалися на початку стаціонарного лікування та через

14-16 днів лікування. Кров для дослідження у хворих брали з ліктьової вени вранці натще.

Аналіз отриманих даних показав, що у хворих на залізодефіцитну анемію юнацького віку в динаміці лікування залізовмісними засобами спостерігається зростання вмісту в плазмі крові ТТГ, вільних тиреоїдних гормонів та збільшення їхньої периферичної конверсії (табл. 6.1.1). Так вміст вільного T_4 збільшився на 15%, проте вірогідно не відрізнявся від такого показника в хворих на початку лікування (p=0,102). Зростання вмісту вільного T_3 в динаміці лікування носило статистично значимий характер (19%, p<0,05), однак значення цього показника не досягало контрольних величин. Показників вікової норми також не досягало значення індексу конверсії вільних тиреоїдних гормонів, хоча після феротерапії цей показник був більшим в 1,05 рази ніж до лікування (p<0,05). Повної нормалізації зазнав лише вміст ТТГ в плазмі крові, який на 20% переважав такий в хворих до початку лікування (p<0,05).

Таблиця 6.1.1

Показники тиреоїдного гомеостазу при залізодефіцитній анемії у хворих юнацького віку в динаміці феротерапії (M±SEM)

Показник	ПЗО (n=9)	Хворі на ЗДА до лікування (n=14)	Хворі на ЗДА після лікування (n=14)
ТТГ, мМО/л	2,17±0,09	1,75±0,07 *	2,10±0,13 #
Вільний T_4, пмоль/л	21,75±0,72	17,07±0,95 *	19,57±1,13
Вільний T_3, пмоль/л	4,91±0,23	3,35±0,18 *	3,99±0,16 * #
Вільний T_3/ Вільний T_4	0,224±0,005	0,196±0,003 *	0,206±0,003 * #

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб (p<0,05); # - різниця вірогідна проти групи хворих на залізодефіцитну анемію до лікування (p<0,05).

Отже, у хворих на залізодефіцитну анемію юнацького віку феротерапія призводить до покращання показників тиреоїдного гомеостазу в основному за рахунок відновлення тиреотропної функції гіпофіза. Терапія залізовмісними препаратами також зумовлює підвищення периферичної конверсії вільних тиреоїдних гормонів, завдяки чому збільшується вміст вільного T_3 в плазмі крові. Вміст вільного T_4 в динаміці лікування натомість практично не змінюється, що свідчить про недостатню ефективність феротерапії у відновленні тиреоїдного гормоногенезу.

У хворих на залізодефіцитну анемію зрілого віку динаміка показників тиреоїдного гомеостазу після лікування залізовмісними препаратами (табл. 6.1.2) носила менш виражений характер. Вірогідного зростання зазнав лише вміст ТТГ в плазмі крові, який в 1,13 рази був вищий ніж на початку лікування ($p<0,05$). Вміст вільних тиреоїдних гормонів та індекс їх периферичної конверсії підвищувалися незначно, в усіх випадках ці показники вірогідно не відрізнялися від початкових значень.

Таблиця 6.1.2

Показники тиреоїдного гомеостазу при залізодефіцитній анемії у хворих зрілого віку в динаміці феротерапії (M±SEM)

Показник	**ПЗО (n=13)**	**Хворі на ЗДА до лікування (n=51)**	**Хворі на ЗДА після лікування (n=51)**
ТТГ, мМО/л	1,93±0,08	1,51±0,06 *	1,71±0,05 #
Вільний T_4, пмоль/л	21,46±0,50	13,86±0,69 *	15,33±0,87 *
Вільний T_3, пмоль/л	4,65±0,17	2,71±0,12 *	3,05±0,14 *
Вільний T_3/ Вільний T_4	0,217±0,002	0,197±0,002 *	0,202±0,003 *

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,05$); # - різниця вірогідна проти групи хворих на залізодефіцитну анемію до лікування ($p<0,05$).

Таким чином, у хворих на залізодефіцитну анемію зрілого віку в результаті патогенетичного лікування залізовмісними засобами спостерігається нормалізація лише тиреотропної функції гіпофіза. На відміну від хворих юнацького віку, в цій групі не визначається істотних змін вмісту йодтиронінів в плазмі крові .

У хворих на залізодефіцитну анемію похилого віку на фоні лікування залізовмісними препаратами показники тиреоїдного гомеостазу практично не змінилися (табл. 6.1.3). Спостерігалося незначне збільшення вмісту ТТГ, вільних T_4 та T_3 в плазмі крові, а також індексу конверсії тиреоїдних гормонів, однак жоден з зазначених показників не відрізнявся від вихідних величин і відповідно не досягав контрольних величин.

Таблиця 6.1.3

Показники тиреоїдного гомеостазу хворих на залізодефіцитну анемію похилого віку в динаміці феротерапії (M±SEM)

Показник	**ПЗО (n=8)**	**Хворі на ЗДА до лікування (n=12)**	**Хворі на ЗДА після лікування (n=12)**
ТТГ, мМО/л	1,81±0,10	1,34±0,05 *	1,45±0,11 *
Вільний T_4, пмоль/л	19,23±0,47	11,31±0,76 *	12,35±0,64 *
Вільний T_3, пмоль/л	3,64±0,19	2,11±0,12 *	2,43±0,18 *
Вільний T_3/ Вільний T_4	0,189±0,006	0,183±0,002	0,195±0,006

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,05$); $^{\#}$ - різниця вірогідна проти групи хворих на залізодефіцитну анемію до лікування ($p<0,05$).

На підставі отриманих результатів можна констатувати недостатню ефективність залізовмісних засобів у корекції порушень тиреоїдного гомеостазу в хворих залізодефіцитну анемію. Феротерапія спричиняла помітне зростання тиреотропної функції гіпофіза в хворих юнацького та

зрілого віку та підвищення периферичної конверсії тиреоїдних гормонів, результатом чого було збільшення вмісту вільного T_3 в плазмі крові пацієнтів юнацького віку. Вміст основного гормону, який синтезується в щитоподібній залозі – тироксину, в жодній з дослідних груп вірогідно не змінювався, хоча тенденція до його зростання в плазмі крові спостерігалася. Це вказує на неповноцінне відновлення активності йодидпероксидази, а також можливо свідчить про недостатню кількість йоду, що надходить до щитоподібної залози.

6.2. Показники тиреоїдного гомеостазу в хворих на залізодефіцитну анемію в динаміці лікування залізо- та йодовмісними засобами

Враховуючи неналежний рівень нормалізації показників тиреоїдного гомеостазу, зокрема секреторної функції щитоподібної залози в динаміці лікування препаратами заліза, зумовлює доцільність включення до схем патогенетичної терапії хворих на залізодефіцитну анемію лікарських засобів, дія яких спрямована безпосередньо на корекцію виявлених змін. Відновлення функції щитоподібної залози і, відповідно зростання вмісту тиреоїдних гормонів, ймовірно сприятиме швидшому приросту гемоглобіну, адсорбції заліза в травному тракті та покращанню морфофункціональних властивостей еритроцитів, завдяки багаточисельним позитивним гематологічним ефектам йодтиронінів.

Як зазначалося вище, за даними Hess S.Y. et al. (2002), основним механізмом пригнічення секреторної функції щитоподібної залози в умовах сидеропенії є зниження активності йодидпероксидази, яка є залізовмісним ферментом [213], внаслідок чого порушується включення йоду в біосинтез

тиреоїдних гормонів. Насичення залізом у ході феротерапії сприятиме відновленню активності цього гемопротеїну і, відповідно, підвищенню гормонсинтетичних процесів у щитоподібній залозі. Проте зростання активності йодидперксидази здатне повноцінно покращити тиреоїдний гормоногенез за умов адекватного вмісту йоду в тироцитах. Загальновідомо, що в організмі людини не існує повноцінних депо йоду, окрім щитоподібної залози, які здатні накопичувати та повертати цей мікроелемент у разі підвищених потреб. Поряд із щитоподібною залозою здатністю захоплювати йод володіють лише слинні та молочні залози, однак ці органи не використовують його для метаболічних потреб, а лише виводять його з організму. Йод, який надійшов до організму та не утилізований щитоподібною чи іншими вказаними залозами, повністю екскретується з сечею. У зв’язку із цим підвищення активності йодидпероксидази, яке відбувається в період терапії насичення залізом, потребує додаткової кількості йоду, що можливо за умови призначення хворим на залізодефіцитну анемію поряд із феротерапією йодовмісних засобів. Застосування препаратів йоду при залізодефіцитній анемії є обґрунтованим також з огляду на наявність йодної недостатності у багатьох регіонах України через певні біогеохімічні особливості, а також згортання після розпаду СРСР програм профілактики йододефіцитних захворювань (йодування солі, хліба тощо).

Застосування подібної лікувальної тактики в щурів із експериментальним залізодефіцитом показало її більшу ефективність в корекції порушень морфофункціонального стану щитоподібної залози порівняно із моноферотерапією. Призначення йодовмісного засобу анемічним тваринам сприяло вірогідному зростанню вмісту вільних

тиреоїдних гормонів у плазмі крові, а також дозволило усунути явища гіперплазії епітеліального компоненту щитоподібної залози. Останнє також може слугувати аргументом на користь застосування комбінації залізо- та йодовмісних препаратів у клінічних умовах. Ще одним підтвердженням може вважати успішне використання комбінації препаратів, що містять залізо та йод в лікуванні дітей, хворих на залізодефіцитну анемію з ультразвуковими ознаками збільшення щитоподібної залози в країні, ендемічній за йодною недостатністю (Кот дІвуар) [309, 310]. У цих дослідження продемонстрований більш вагомий лікувальний ефект вказаної комбінації, ніж при ізольованому призначенні калію йодиду чи сульфату заліза.

Зазначене вище обґрунтовує раціональність застосування йодовмісних засобів у патогенетичному лікуванні хворих на залізодефіцитну анемію. У зв’язку із цим виконано дослідження з метою оцінки показників тиреоїдного гомеостазу в хворих на залізодефіцитну анемію в динаміці лікування препаратами заліза та йоду.

Обстежено 21 хворий на залізодефіцитну анемію різних ступенів тяжкості, яким поряд із препаратами заліза призначався йодовмісний засіб у вигляді калію йодиду (“Калію йодид” “Фармак”, Україна) в дозі 100-150 мкг на добу через тиждень після початку феротерапії. Пацієнти були поділені за віковим принципом – 6 хворих юнацького віку, 8 – зрілого та 7 – похилого віку.

Визначали вміст ТТГ, вільних T_4 та T_3 в плазмі крові, а також обчислювали індекс периферичної конверсії тиреоїдних гормонів. Забір крові у хворих проводили вранці натще, як стабілізатор використовували гепарин. Дослідження проводили до початку лікування і в динаміці (через 14-16 днів від початку лікування).

При аналізі отриманих результатів встановлено, що в хворих на залізодефіцитну анемію юнацького віку після проведеного лікування залізо- та йодовмісними препаратами (табл. 6.2.1) спостерігається вірогідне зростання вмісту ТТГ в плазмі крові на 23% порівняно із вихідними значеннями ($p<0,05$). До того ж можна констатувати повну нормалізацію цього показника, оскільки він практично не відрізнявся від такого в практично здорових осіб. Наближення до контрольних показників також зафіксовано і у випадку вільного T_4, вміст якого був у 1,25 рази більшим ($p<0,05$) ніж до лікування. Вміст вільного T_3 в плазмі крові в динаміці лікування підвищився на 33% ($p<0,05$), хоча і не досягнув контрольних значень. Подібна тенденція характерна і для індексу конверсії вільних тиреоїдних гормонів, який в 1,08 рази переважав вихідне значення ($p<0,05$).

Таблиця 6.2.1

Показники тиреоїдного гомеостазу хворих на залізодефіцитну анемію юнацького віку в динаміці лікування залізо- та йодовмісними препаратами (M±SEM)

Показник	ПЗО (n=9)	Хворі на ЗДА до лікування (n=6)	Хворі на ЗДА після лікування (n=6)
ТТГ, мМО/л	2,17±0,09	1,77±0,08 *	2,18±0,11 #
Вільний T_4, пмоль/л	21,75±0,72	16,17±1,29 *	20,26±1,19 #
Вільний T_3, пмоль/л	4,91±0,23	3,06±0,21 *	4,08±0,25 * #
Вільний T_3/ Вільний T_4	0,224±0,005	0,191±0,003	0,206±0,003 * #

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,05$); # - різниця вірогідна проти групи хворих на залізодефіцитну анемію до лікування ($p<0,05$).

У хворих на залізодефіцитну анемію зрілого віку призначення сульфату заліза та калію йодиду супроводжувалося підвищенням

тиреотропної функції гіпофіза, про що свідчить зростання вмісту ТТГ на 20% порівняно із таким показником до лікування ($p<0,05$). Як і в пацієнтів юнацького віку, в цій групі спостерігається наближення даного показника до контрольних величин. У хворих зрілого віку також визначається вірогідне збільшення вмісту вільних тиреоїдних гормонів та індексу їхньої конверсії. Так вміст вільного T_4 в плазмі крові був у 1,23%, а вільного T_3 – в 1,34 рази більшим за аналогічні показники до лікування ($p<0,05$ в обох випадках). Індекс конверсії тиреоїдних гормонів на 5% переважав вихідні значення ($p<0,05$).

Таблиця 6.2.2

Показники тиреоїдного гомеостазу хворих на залізодефіцитну анемію зрілого віку в динаміці лікування залізо- та йодовмісними препаратами (M±SEM)

Показник	ПЗО (n=13)	Хворі на ЗДА до лікування (n=8)	Хворі на ЗДА після лікування (n=8)
ТТГ, мМО/л	1,93±0,08	1,63±0,07 *	1,96±0,09 #
Вільний T_4, пмоль/л	21,46±0,50	14,69±0,74 *	18,13±1,09 * #
Вільний T_3, пмоль/л	4,65±0,17	2,97±0,15 *	3,98±0,14 * #
Вільний T_3/ Вільний T_4	0,217±0,002	0,202±0,004 *	0,212±0,002 #

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,05$); # - різниця вірогідна проти групи хворих на залізодефіцитну анемію до лікування ($p<0,05$).

У пацієнтів із залізодефіцитною анемією похилого віку на тлі одночасного застосування залізо- та йодовмісних засобів (табл. 6.2.3) виявлено збільшення вмісту вільного T_4 на 27%, а вільного T_3 – на 36 % порівняно із такими до лікування ($p<0,05$ в обох випадках). ТТГ в плазмі

крові в динаміці лікування збільшився в 1,17 рази. Хоч цей показник вірогідно не відрізнявся від вихідних значень (p=0,136), після проведеного лікування він сягнув контрольних величин (p=0,242). Застосування калію йодиду поряд із препаратами сульфату заліза сприяло помірному покращанню периферичного дейодування T_4 в T_3, проте між значеннями співвідношення T_3/T_4 до та після лікування статично значимої різниці не зафіксовано (p=0,101).

Таблиця 6.2.3

Показники тиреоїдного гомеостазу хворих на залізодефіцитну анемію похилого віку в динаміці лікування залізо- та йодовмісними препаратами (M±SEM)

Показник	**ПЗО (n=8)**	**Хворі на ЗДА до лікування (n=7)**	**Хворі на ЗДА після лікування (n=7)**
ТТГ, мМО/л	1,81±0,10	1,38±0,09 *	1,62±0,12
Вільний T_4, пмоль/л	19,23±0,47	11,49±0,93 *	14,57±0,86 * #
Вільний T_3, пмоль/л	3,64±0,19	2,08±0,22 *	2,83±0,26 * #
Вільний T_3/ Вільний T_4	0,189±0,006	0,184±0,003	0,194±0,005

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб (p<0,05); # - різниця вірогідна проти групи хворих на залізодефіцитну анемію до лікування (p<0,05).

Висвітлені у цьому підрозділі результати дослідження можна узагальнити наступним чином. Включення до програми патогенетичної терапії хворих на залізодефіцитну анемію калію йодиду дозволяє істотно покращити показники тиреоїдного гомеостазу. На фоні застосування йодовмісного засобу в пацієнтів усіх вікових груп спостерігається вірогідне підвищення вмісту вільних тиреоїдних гормонів у плазмі крові, причому

вміст вільного T_4 в осіб юнацького віку досягає контрольних значень. Поряд із збільшенням концентрації йодтиронінів у хворих на залізодефіцитну анемію, які поряд із традиційною терапією вживали калію йодиду, визначається зростання індексу периферичної конверсії тиреоїдних гормонів та вмісту ТТГ у плазмі крові. Необхідно відзначити наближення значень вмісту ТТГ до показників практично здорових осіб як в юнацькій, так і зрілій та похилій вікових групах.

Отже, лікування залізо- та йодовмісними препаратами хворих на залізодефіцитну анемію сприяє помітному покращенню функціонування центральних та периферичних ланок тиреоїдного метаболізму. На відміну від моноферотерапії, при застосуванні комбінації “заліза сульфат + калію йодид” спостерігається відновлення секреторної функції щитоподібної залози, про що свідчить вірогідне підвищення в динаміці лікування вмісту вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові. У зв’язку із цим можна дійти висновку про більш високу ефективність застосування калію йодиду поряд із традиційною патогенетичною терапією в корекції порушень тиреоїдного гомеостазу в хворих на залізодефіцитну анемію порівняно із моноферотерапією.

6.3. Морфофункціональні властивості еритроцитів та їх гормонодепонувальна функція у хворих на залізодефіцитну анемію в динаміці патогенетичного лікування

Як зазначалося вище, у хворих на залізодефіцитну анемію, окрім зниження функціональної активності щитоподібної залози виявляються ознаки порушення морфофункціональних властивостей еритроцитів та їх здатності депонувати гормони. Зокрема спостерігається зниження

деформабельності еритроцитів та проникливості їхніх мембран, яке поглиблюється із віком хворих та важкістю анемії. Такі зміни насамперед можна пояснити інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів при залізодефіцитній анемії. Дійсно, навіть при латентній нестачі заліза в організмі порушуються процеси ліпопероксидації, особливо в еритроцитах [4], що призводить до погіршення структурно-функціонального стану мембран еритроцитів та підвищення їх жорсткості [45, 69]. Враховуючи важливу патогенетичну роль розладів морфофункціонального стану еритроцитів у виникненні та прогресуванні порушень мікроциркуляції [136, 138] доцільним є включення в лікувальну програму хворих на залізодефіцитну анемію медикаментозних засобів, які володіють антиоксидантними властивостями. Такими властивостями володіють сучасні пероральні залізовмісні препарати, адже до складу більшості з них для підвищення біодоступності заліза включена аскорбінова кислота, яка є антиоксидантом.

Ще одним з патогенетичних факторів погіршення морфофункціонального стану еритроцитів при залізодефіцитній анемії є гіпойодтиронінемія. На це вказує виявлений нами тісний кореляційний зв’язок між вмістом вільних тиреоїдних гормонів та індексом деформабельності еритроцитів в хворих із сидеропенією. На користь вагомої ролі нестачі тиреоїдних гормонів у погіршені структурно-функціональних властивостей еритроцитів свідчать відомості про покращення їх здатності до деформації, а також зниження механічного гемолізу при інкубації еритроцитів у розчинах з фізіологічними концентраціями тироксину [151]. Крім того, тиреоїдні гормони володіють потужними антиоксидантними ефектами [15]. Очевидно, що при зниженні секреторної функції

щитоподібної залози, яка має місце при залізодефіцитній анемії, ці ефекти будуть недостатніми. Зазначені факти обґрунтовують необхідність корекції порушень тиреоїдного гомеостазу при залізодефіцитній анемії, чого не вдається досягти при застосуванні моноферотерапії.

Враховуючи викладені вище факти, доцільнім є вивчення показників морфофункціонального стану еритроцитів у хворих на залізодефіцитну анемію в динаміці лікування та порівняння ефективності застосування моноферотерапії та комбінації “сульфат заліза + калію йодид”.

Для цього обстежено 98 хворих на залізодефіцитну анемію різних ступенів тяжкості. Хворі були поділені на дві групи: контрольна – 77 хворих, яким у якості патогенетичної терапії призначався препарат сульфату заліза (“Сорбіфер-Дурулес” або “Тардіферон”) із розрахунку 100-200 мг двовалентного заліза на добу, та основна – 21 пацієнт, які поряд із феротерапією отримували йодовмісний засіб в дозі 100-150 мкг на добу через тиждень після початку лікування. У кожній групі також виділялися вікові підгрупи. Групу порівняння склали 30 практично здорових осіб.

У всіх хворих визначався коефіцієнт здатності еритроцитів до деформації (КЗЕД) за допомогою методу Tannert C. і Lux W. у модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової, проникливість еритроцитарних мембран (ПЕМ) за сечовинним гемолізом, катехоламіндепонувальна функція еритроцитів (КАДФЕ) цитохімічним методом, а також здатність еритроцитів депонувати вільні тиреоїдні гормони.

Кров для дослідження у хворих брали з ліктьової вени вранці натще. Як стабілізатор крові використовували гепарин або 3,8% розчин цитрату натрію. Дослідження проводили до початку лікування і в динаміці (через 14-16 днів від початку лікування).

Аналіз результатів дослідження здатності еритроцитів до деформації (табл. 6.3.1) встановив, що в процесі застосування монофероторапії в хворих на залізодефіцитну анемію юнацького та зрілого віку спостерігається вірогідне зростання КЗЕД на 12,5 та 9% відповідно порівняно з такими показниками до початку лікування ($p<0,05$).

Таблиця 6.3.1

Коефіцієнт здатності еритроцитів до деформації (КЗЕД) у хворих на залізодефіцитну анемію в динаміці лікування залізо- та йодовмісними препаратами (M±SEM)

Групи	КЗЕД, у.о.		
	Юнацький вік	***Зрілий вік***	***Похилий вік***
Практично здорові особи	2,84±0,09 (n=9)	2,50±0,07 (n=13)	2,24±0,06 (n=8)
Контрольна група до лікування	2,32±0,07 * (n=14)	2,09±0,04 * (n=51)	1,67±0,08 * (n=12)
Контрольна група після лікування	2,61±0,06 * # (n=14)	2,28±0,04 * # (n=51)	1,82±0,07 * (n=12)
Основна група до лікування	2,39±0,11 * (n=6)	2,06±0,05 * (n=8)	1,61±0,09 * (n=7)
Основна група після лікування	2,79±0,15 # (n=6)	2,39±0,06 # (n=8)	1,96±0,11 * # (n=7)

Примітка: * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,05$); # - різниця вірогідна проти групи хворих на залізодефіцитну анемію до лікування ($p<0,05$).

Однак в жодній з перелічених груп КЗЕД не досяг значень практично здорових осіб відповідного віку. У хворих на залізодефіцитну анемію похилого віку також визначається зростання здатності еритроцитів до

деформації в 1,09 рази, однак різниця між показниками ІДЕ до та після феротерапії не носила статистично значимий характер (p=0,168).

Застосування калію йодиду в комплексному лікуванні залізодефіцитної анемії призвело до зростання КЗЕД на 17% (p<0,05) в пацієнтів юнацького віку та 16% (p<0,05) у хворих зрілого віку порівняно з вихідними показниками. Можна констатувати нормалізацію здатності еритроцитів до деформації у хворих цих вікових груп, адже значення КЗЕД вірогідно не відрізнялося від показників здорових донорів. У пацієнтів похилого віку призначення йодовмісного засобу сприяло вірогідному збільшенню КЗЕД на 21% (p<0,05), однак на відміну від інших вікових груп деформабельність еритроцитів не досягла контрольних значень.

У динаміці лікування хворих на залізодефіцитну анемію юнацького віку феропрепаратом спостерігається покращання показників проникливості мембран еритроцитів (табл. 6.3.2). У цих хворих на фоні вживання сульфату заліза визначається зростання ПЕМ у робочих сумішах із співвідношенням ізотонічних розчинів сечовини та NaCl 45:55, 50:50, 55:45, 60:40 та 65:45. Вірогідно ПЕМ збільшилася у IV та V робочих розчинах на 25 та 16 % відповідно порівняно із такими показниками до лікування. Треба зауважити, що зазначені показники майже досягли значень практично здорових осіб та достовірно не відрізнялися від них.

Застосування поряд із феротерапією калію йодиду також супроводжується зростанням ПЕМ майже у всіх робочих розчинах (табл. 6.3.2). Як і в контрольній групі вірогідно підвищився відсоток сечовинного гемолізу в сумішах із співвідношенням ізотонічних розчинів сечовини та NaCl 55:45 та 60:40.

Таким чином, моноферотерапія та комбінація “сульфат заліза + калію йодид” за своєю ефективністю в корекції зниженої ПЕМ у хворих на залізодефіцитну анемію юнацького віку практично не відрізняються.

Таблиця 6.3.2

Проникливість еритроцитарних мембран при залізодефіцитній анемії у хворих юнацького віку в динаміці лікування залізо- та йодовмісними препаратами (M±SEM)

Групи	Робочі розчини (сечовина/NaCl)					
	I 40:60	II 45:55	III 50:50	IV 55:45	V 60:40	VI 65:45
ПЗО (n=9)	1,81±0,26	3,41±0,32	15,73±1,97	53,29±3,04	85,97±2,68	94,19±1,33
Контрольна до лікування (n=8)	2,58±0,30	3,43±0,31	11,05±0,99	41,25±2,63 *	64,08±4,24 *	91,91±2, 64
Контрольна після лікування (n=8)	2,31±0,31	3,56±0,35	14,46±1,18	51,59±3,15 #	78,42±4,72 #	93,30±4,72
Основна до лікування (n=6)	2,14±0,37	3,04±0,36	11,49±1,11	37,40±3,13 *	57,94±4,81 *	88,64±3,77
Основна після лікування (n=6)	1,95±0,40	3,16±0,39	14,59±1,33	52,99±4,15 #	80,79±6,55 #	94,93±3,63

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,05$); # - різниця вірогідна проти групи хворих на залізодефіцитну анемію до лікування ($p<0,05$).

У хворих зрілого віку моноферотерапія сприяє зниженню ПЕМ у I та підвищенню в II-VI робочих розчинах (табл. 6.3.3). Вірогідно зріс рівень сечовинного гемолізу в сумішах із співвідношенням ізотонічних розчинів сечовини та NaCl 50:50, 55:45, 60:40 та 65:45 порівняно із таким до лікування. Показників практично здорових донорів зрілого віку сягнули значення ПЕМ в III та VI робочих сумішах.

Подібні зміни кривої сечовинного гемолізу зафіксовано і у хворих на залізодефіцитну анемію зрілого віку, яким поряд із феропрепаратом

призначався йодовмісний засіб. Однак у цій групі повної нормалізації зазнали показники ПЕМ не тільки у III та VI робочих сумішах, а також в IV та V. Це свідчить про більшу ефективність поєднаного застосування залізо- та йодовмісних засобів у патогенетичному лікуванні хворих на залізодефіцитну анемію зрілого віку порівняно із моноферотерапією.

Таблиця 6.3.3

Проникливість еритроцитарних мембран у хворих на залізодефіцитну анемію зрілого віку в динаміці лікування залізо- та йодовмісними препаратами (M±SEM)

Групи	Робочі розчини (сечовина/NaCl)					
	I 40:60	II 45:55	III 50:50	IV 55:45	V 60:40	VI 65:45
ПЗО (n=13)	2,02±0,19	2,75±0,21	13,50±1,25	50,44±1,99	83,54±1,88	95,27±1,07
Контрольна до лікування (n=31)	2,16±0,09	3,03±0,11	10,34±0,29 *	37,43±0,81 *	57,29±1,30 *	89,46±0,93 *
Контрольна після лікування (n=31)	1,97±0,08	3,09±0,10	12,11±0,34 #	46,04±0,99 * #	75,71±1,70 * #	92,79±0,92 #
Основна до лікування (n=8)	2,20±0,25	3,02±0,32	10,42±0,62 *	37,84±2,48 *	58,43±3,04 *	89,18±1,45 *
Основна після лікування (n=8)	2,01±0,23	3,11±0,26	13,14±0,53 #	52,54±3,05 #	81,14±2,69 #	94,25±1,92 #

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,05$); # - різниця вірогідна проти групи хворих на залізодефіцитну анемію до лікування ($p<0,05$).

Результатом традиційного лікування хворих на залізодефіцитну анемію похилого віку, які і в попередніх групах, було підвищення ПЕМ в усіх робочих розчинах, окрім I, де спостерігалося незначне зниження сечовинного гемолізу (табл. 6.3.4). Однак статистично значиме зростання ПЕМ зафіксовано лише у робочій суміші із співвідношенням ізотонічних розчинів

сечовини та NaCl 60:40 порівняно із таким до початку лікування (на 26%, p<0,02), але навіть цей показник не досягнув значення практично здорових людей похилого віку.

Призначення хворим похилого віку поряд із залізовмісними засобами калію йодиду, на відміну від моноферотерапії, сприяло вірогідному зростанню ПЕМ не тільки у V робочому розчині, а й в IV та VI. Слід відзначити, що ступінь сечовинного гемолізу у зазначених розчинах після такого лікування практично не відрізнявся від аналогічних показників здорових осіб такого ж віку.

Таблиця 6.3.4

Проникливість еритроцитарних мембран у хворих на залізодефіцитну анемію похилого віку в динаміці лікування залізо- та йодовмісними препаратами (M±SEM)

Групи	Робочі розчини (сечовина/NaCl)					
	I 40:60	II 45:55	III 50:50	IV 55:45	V 60:40	VI 65:45
ПЗО (n=8)	1,51±0,25	3,07±0,24	11,39±1,44	47,57±2,62	80,60±2,32	92,64±1,48
Контрольна до лікування (n=12)	1,92±0,19	2,71±0,17	9,46±0,63	34,71±1,64 *	55,18±2,51 *	85,63±2,16 *
Контрольна після лікування (n=12)	1,74±0,18	2,99±0,10	10,28±0,59	39,04±1,49 *	69,82±2,73 * #	89,79±1,98
Основна до лікування (n=7)	1,99±0,24	2,81±0,29	9,52±0,93	33,28±2,35 *	57,36±2,62 *	85,19±1,52 *
Основна після лікування (n=7)	1,69±0,27	3,01±0,32	10,91±0,85	41,54±2,68 #	74,14±3,05 #	91,62±1,89 #

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб (p<0,05); # - різниця вірогідна проти групи хворих на залізодефіцитну анемію до лікування (p<0,05).

У процесі застосування монофероторапії в хворих на залізодефіцитну анемію усіх вікових груп спостерігається вірогідне зростання здатності еритроцитів депонувати катехоламіни (табл. 6.3.5).

Таблиця 6.3.5

Здатність еритроцитів депонувати катехоламіни у хворих на залізодефіцитну анемію в динаміці лікування залізо- та йодовмісними препаратами (M±SEM)

Групи	КАДФЕ (у.о.)		
	Юнацький Вік	***Зрілий вік***	***Похилий вік***
Практично здорові особи	3,51±0,15 (n=9)	3,16±0,12 (n=13)	2,88±0,17 (n=8)
Контрольна група до лікування	2,86±0,11 * (n=14)	2,43±0,05 * (n=51)	1,97±0,08 * (n=12)
Контрольна група після лікування	3,25±0,12 # (n=14)	2,71±0,06 * # (n=51)	2,24±0,09 * # (n=12)
Основна група до лікування	2,81±0,16 * (n=6)	2,54±0,11 * (n=8)	1,92±0,12 * (n=7)
Основна група після лікування	3,34±0,18 # (n=6)	2,98±0,12 # (n=8)	2,38±0,14 * # (n=7)

Примітка: * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,05$); # - різниця вірогідна проти групи хворих на залізодефіцитну анемію до лікування ($p<0,05$).

Як видно з таблиці, катехоламіндепонувальна функція еритроцитів (КАДФЕ) у хворих юнацького віку підвищилася на 14% ($p<0,05$), у пацієнтів зрілого та похилого віку – на 11 та 13% ($p<0,05$) відповідно порівняно з аналогічними показниками до початку лікування. У хворих юнацького віку після традиційного лікування КАДФЕ практично не відрізняється від показників здорових осіб такого ж віку ($p=0,19$). Натомість у хворих зрілого

та похилого віку здатність еритроцитів депонувати катехоламіни не досягнула контрольних значень, і склала відповідно 86 та 78 % від вікової норми.

Застосування йодовмісного засобу у патогенетичній терапії хворих на залізодефіцитну анемію також супроводжується вірогідним збільшенням КАДФЕ у юнацький та зрілій віковій групах. У пацієнтів юнацького віку цей показник підвищився в 1,19 рази ($p<0,05$), у хворих зрілого віку – в 1,17 рази ($p<0,05$), у пацієнтів похилого – в 1,24 рази порівняно із такими до початку лікування. Як і в контрольній групі, при призначенні калію йоду відбувається нормалізація КАДФЕ у хворих юнацького віку. Однак на більшу ефективність комбінації залізо- та йодовмісних засобів у відновленні порушеної здатності депонувати катехоламіни вказує набуття контрольних значень КАДФЕ у хворих зрілого віку.

Вивчення здатності еритроцитів депонувати вільні тиреоїдні гормони в динаміці лікування дозволило встановити наступні особливості (табл. 6.3.6). На фоні традиційної лікувальної тактики спостерігається вірогідне збільшення тироксиндепонувальної функції еритроцитів ($Т_4$ДФЕ) у хворих на залізодефіцитну анемію юнацького та зрілого віку на 15 ($p<0,01$) та 10% ($p<0,05$) відповідно порівняно із такими показниками до лікування. У цих вікових групах також визначається підвищення трийодтироніндепонувальної функції еритроцитів ($Т_3$ДФЕ) – на 10% ($p<0,05$) у хворих юнацького віку та 7% ($p<0,01$) у пацієнтів зрілого віку в порівнянні з вихідними значеннями. Проте помітного наближення до показників практично здорових осіб зазнали значення $Т_4$ДФЕ та $Т_3$ДФЕ лише в пацієнтів юнацького віку. У хворих на залізодефіцитну анемію похилого віку здатність еритроцитів депонувати вільні тиреоїдні гормони під впливом феротерапії практично не змінилися.

Таблиця 6.3.6

Здатність еритроцитів депонувати катехоламіни у хворих на залізодефіцитну анемію в динаміці лікування залізо- та йодовмісними препаратами (M±SEM)

Групи	T_4ДФЕ, у.о.			T_3ДФЕ, у.о.		
	Юнацький	***Зрілий***	***Похилий***	***Юнацький***	***Зрілий***	***Похилий***
ПЗО	n=9 1,24±0,04	n=13 1,12±0,03	n=8 1,03±0,03	n=9 2,33±0,09	n=13 2,16±0,05	n=8 1,99±0,09
Контрольна група до лікування	n=14 1,01±0,03 *	n=51 0,85±0,03 *	n=12 0,68±0,04 *	n=14 1,99±0,07 *	n=51 1,76±0,02 *	n=12 1,53±0,07 *
Контрольна група після лікув.	n=14 1,16±0,04 #	n=51 0,93±0,02 * #	n=12 0,76±0,04 *	n=14 2,19±0,06 #	n=51 1,89±0,02 * #	n=12 1,68±0,06 *
Основна група до лікування	n=6 0,98±0,06 *	n=8 0,87±0,05 *	n=7 0,66±0,05 *	n=6 1,94±0,08 *	n=8 1,81±0,05 *	n=7 1,56±0,08 *
Основна група після лікув.	n=6 1,19±0,05 #	n=8 1,05±0,05 #	n=7 0,86±0,06 * #	n=6 2,28±0,09 #	n=8 2,06±0,06 #	n=7 1,81±0,07 #

Примітка: ПЗО – практично здорові особи; * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб ($p<0,05$); # - різниця вірогідна проти групи хворих на залізодефіцитну анемію до лікування ($p<0,05$).

Призначення хворим на залізодефіцитну анемію поряд із феропрепаратом калію йодиду супроводжувалося, як і у випадку традиційної патогенетичної терапії, зростанням йодтироніндепонувальної функції еритроцитів. У хворих юнацького віку зафіксовано підвищення T_4ДФЕ на 21% ($p<0,05$), а T_3ДФЕ – на 18% ($p<0,02$) порівняно із такими показниками до лікування. У групі хворих зрілого віку приріст значення T_4ДФЕ становив 20% ($p<0,05$), T_3ДФЕ – 14 % ($p<0,01$). У пацієнтів похилого віку T_4ДФЕ після

лікування збільшилася на 30% ($p<0,05$), T_3ДФЕ – 16 % ($p<0,05$). Можна констатувати більшу ефективність комбінації “сульфат заліза + калію йодид”, оскільки на відміну від моноферотерапії, її застосування сприяло наближенню показників здатності еритроцитів депонувати тиреоїдні гормони до контрольних значень не тільки в осіб юнацького віку, а й у хворих зрілого віку. Крім того, нормалізація значення T_4ДФЕ мала місце і у хворих похилого віку. T_3ДФЕ пацієнтів цієї віковій групі хоч і не досягала такої у практично здорових осіб відповідного віку, проте вірогідно покращилася після призначення йодовмісного засобу.

Таким чином, результати досліджень, висвітлених у цьому підрозділі, вказують на помірну ефективність традиційного патогенетичного лікування хворих на залізодефіцитну анемію в корекції відхилень морфофункціонального стану еритроцитів та їх гормонодепонувальних функцій. Під впливом феротерапії покращання вивчених показників спостерігається лише в хворих юнацького та зрілого віку, однак тільки в юнацький віковій групі вони досягають контрольних значень. Слід відзначити відносну конгруентність динаміки показників морфофункціонального стану еритроцитів та секреторної активності щитоподібної залози в процесі лікування хворих на залізодефіцитну анемію, яка полягає у залежності рівня підвищення деформабельності еритроцитів, проникливості їх мембран та гормонодепонувальних функцій від покращення тиреоїдного метаболізму.

Включення в лікувальну програму хворих із сидеропенією йодовмісного засобу супроводжувалося помітнішим відновленням морфофункціональних властивостей еритроцитів, які після лікування поряд

із показниками тиреоїдного гомеостазу практично не відрізнялися від таких в практично здорових осіб. Це вказує на доречність корекції порушень тиреоїдного гормоногенезу в хворих на залізодефіцитну анемію з метою покращення структурно-функціонального стану еритроцитів.

6.4. Динаміка вмісту гемоглобіну та показників ферокінетики в ході лікування хворих на залізодефіцитну анемію

Як зазначалося вище, застосування йодовмісного засобу в патогенетичній терапії хворих на залізодефіцитну анемію сприяє більш вираженому покращенню показників тиреоїдного гомеостазу та морфофункціонального стану еритроцитів ніж моноферотерапія. Однак ефективність такого лікування також повинна бути оцінена за динамікою вмісту гемоглобіну та показників метаболізму заліза.

У ході вивчення показників тиреоїдного гомеостазу в хворих на залізодефіцитну анемію до лікування нами виявлено, що в частини пацієнтів спостерігається зниження вмісту вільних тиреоїдних гормонів нижче фізіологічної норми. Згідно з існуючими на сьогоднішній день поглядами гіпойодтиронінемія вимагає застосування замісної терапії тиреоїдними гормонами, насамперед L-тироксином [51, 88, 98]. Однак описана в попередніх розділах картина тиреоїдного профілю в хворих із сидеропенією не вписується в рамки класичних форм гіпотиреозу. Зважаючи на порушення насамперед біосинтезу тиреоїдних гормонів внаслідок недостатньої активності йодидпероксидази, зниження секреторної функції щитоподібної залози при залізодефіцитній анемії можна вважати первинним гіпотиреозом. Однак для первинного гіпотиреозу, окрім зниження вмісту тиреоїдних

гормонів в плазмі крові, характерне компенсаторне підвищення вмісту ТТГ за механізмом зворотнього зв’язку [81]. Проте в обстежених пацієнтів вміст ТТГ не виходив за межі нормальних коливань, і навпаки був дещо зниженим порівняно із практично здоровими особами. Таку реакцію тиреотрофів гіпофізу можливо зумовлює підвищення концентрації дофаміну в структурах головного мозку, яка має місце при залізодефіциті [251]. Якщо відкинути зазначені “залізодефіцитні” механізми зниження секреторної функції щитоподібної залози, то такі зміни тиреоїдного гомеостазу вкладаються у рамки так званого синдрому нетиреоїдних захворювань (псевдодисфункції щитоподібної залози), розвиток якого властивий для багатьох патологічних станів [19, 124, 176, 258]. Патогенетичними факторами цього синдрому є порушення транспорту та периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів, зменшення їх утилізації клітинами організму, надмірне утворення реверсивного T_3. Безпосередні впливи на щитоподібну залозу виключаються. Біохімічно синдром нетиреоїдних захворювань (СНТЗ) характеризується насамперед зниженням вмісту в плазмі крові загального та вільного T_3, іноді загального T_4, вміст ТТГ істотних змін не зазнає. Подібні зміни зафіксовані нашими дослідженнями в хворих із анемією хронічних захворювань. Замісна терапія тиреоїдними гормонами при СНТЗ більшістю тиреоїдологів визнається маловиправданою, адже порушень тиреоїдного гормоногенезу як таких при захворюваннях, що супроводжуються розвитком псевдодисфункції щитоподібної залози немає.

Враховуючи такий підхід щодо лікувальної тактики при хронічних нетиреоїдних захворюваннях, призначення замісної терапії хворим на залізодефіцитну анемію із гіпойодтиронінемією є практично неможливим. До того ж, існуючі стандарти лікування хворих на гематологічні захворювання

[120] також не передбачають застосування тиреоїдних гормонів у патогенетичній терапії пацієнтів із сидеропенією.

Але, зважаючи на стимулювальний вплив тиреоїдних гормонів на еритропоез [6, 147], диференціювання еритроїдних попередників [152], підвищення їх чутливості до еритропоетину [181], а також вагому роль йодтиронінів у регуляції метаболізму заліза (адсорбція в тонкий кишці, синтез феритину тощо), нам все ж таки видається обґрунтованим призначення L-тироксину хворим на залізодефіцитну анемію з біохімічними ознаками гіпотиреоїдизму. Однією з підстав на користь такої лікувальної тактики можна вважати високу ефективність застосування левотироксину в щурів з експериментальним залізодефіцитом.

Щоб не порушувати існуючі стандарти лікування, нами здійснено вивчення вмісту гемоглобіну та показників ферокінетики в динаміці лікування хворих на залізодефіцитну анемію із попередньо підтвердженим в Обласному клінічному ендокринологічному диспансері (м. Чернівці) синдромом первинного гіпотиреозу, які поряд із традиційною патогенетичною терапією залізовмісними препаратами отримували L-тироксин (L-тироксин, “Berlin-Chemie”, Німеччина) в адекватних дозах (50-75 мкг на добу). Гіпотиреоз у цих пацієнтів був вперше виявленим, а хворі на момент поступлення у стаціонар знаходилися у стадії субкомпенсації захворювання. Обстежено 8 таких хворих віком від 27 до 52 років. У всіх хворих діагностована залізодефіцитна анемія середнього ступеня тяжкості.

У дослідження було включено також хворих зрілого віку із залізодефіцитною анемією середнього ступеня тяжкості, яким призначалася

моноферотерапія (14 чол.) та комбінація “сульфат заліза + калію йодид” (6 чол.) в описаному вище дозуванні.

Визначали вміст гемоглобіну, заліза плазми крові та загальну залізозв’язувальну здатність сироватки (ЗЗЗС). Дослідження проводили до початку лікування і в динаміці (через 14-16 днів від початку лікування).

Аналіз отриманих результатів (табл. 6.4.1) свідчить про вірогідне підвищення вмісту гемоглобіну та заліза в плазмі крові у хворих усіх дослідних груп після проведеного лікування. Так у пацієнтів із залізодефіцитною анемією на фоні моноферотерапії спостерігається зростання гемоглобіну на 15 % порівняно із таким до лікування, а плазмового заліза – на 82%. Застосування комбінації “сульфат заліза + калію йодид” супроводжувалося підвищенням гемоглобіну на 17%, заліза плазми крові – на 90%. Включення в лікувальний комплекс L-тироксину сприяло збільшенню вмісту гемоглобіну та заліза на 20 та 104 % відповідно. Хоч показники вмісту гемоглобіну та плазмового заліза після використання усіх варіантів терапії вірогідно не відрізняються між собою, на підставі обчислення добового приросту цих показників можна стверджувати про більшу ефективність застосування препаратів йоду та тироксину порівняно із моноферотерапією. Як видно з табличних даних, добовий приріст гемоглобіну в хворих на залізодефіцитну анемію, які отримували йодо- та залізовмісні засоби, був на 15 % ($p<0,02$) вищим ніж у випадку моноферотерапії, а в пацієнтів, яким призначався L-тироксин – на 24% ($p<0,001$). Також помітнішим у цих хворих був добовий приріст заліза плазми крові, який на 13 % ($p<0,05$) був вищим при застосуванні комбінації “сульфат заліза + калію йодид” порівняно із моноферотерапією, і на 29% ($p<0,001$) при схемі “сульфат заліза + L-тироксин”.

Таблиця 6.4.1

Вміст гемоглобіну та показників метаболізму заліза в динаміці лікування хворих на залізодефіцитну анемію (M±SEM)

Показник	Моноферо-терапія	Феротерапія + калію йодид	Феротерапія + L-тироксин
Гемоглобін, г/л			
До лікування	82,59±1,02	83,31±2,03	81,16±1,47
Після лікування	95,61±0,92 *	97,29±1,76 *	97,24±1,51 *
Приріст, г/л/доба	0,93±0,02	1,07±0,03 #	1,15±0,02 #
Залізо, мкмоль/л			
До лікування	7,25±0,22	7,37±0,51	7,27±0,29
Після лікування	13,22±0,25 *	14,04±0,43 *	14,86±0,32 *
Приріст, мкмоль/л/доба	0,42±0,01	0,48±0,02 #	0,54±0,02 #
ЗЗЗС, мкмоль/л			
До лікування	92,14±1,19	91,17±1,86	93,27±1,37
Після лікування	83,51±1,27	82,93±2,03	82,49±1,41

Примітка: * - різниця вірогідна до та після лікування ($p<0,05$); # - різниця вірогідна проти групи хворих на залізодефіцитну анемію на фоні моноферотерапії ($p<0,05$).

Таким чином, застосування препаратів, дія яких спрямована на корекцію зниження секреторної активності щитоподібної залози в хворих із сидеропенією (калію йодид та L-тироксин), за своєю ефективністю переважає моноферотерапію. У зв’язку з цим призначення запропонованих комбінацій ймовірно дозволить швидше ліквідувати дефіцит заліза та відновити вміст гемоглобіну в хворих на залізодефіцитну анемію, що сприятиме скороченню термінів лікування таких хворих.

РОЗДІЛ 7
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – це клініко-гематологічний стан, в основі якого лежить порушення синтезу гемоглобіну внаслідок дефіциту заліза, який обумовлений тривалим від'ємним балансом цього мікроелементу в організмі [35]. ЗДА є найпоширенішим анемічним синдромом і складає близько 80% серед усіх анемій [43]. ЗДА є актуальною проблемою охорони здоров'я та медичної науки, що пов'язано з широкою розповсюдженістю цього захворювання серед населення Земної кулі.

Біологічне значення заліза визначається багатогранністю його функцій. Цей елемент бере участь у клітинному диханні, чим забезпечує нормальне функціонування тканин та організму людини [3]. Як незамінний харчовий компонент залізо відіграє також важливу роль в активності та синтезі багатьох металоферментів, чим пояснюється його вплив на процеси росту, гемопоезу, імуногенезу тощо [111, 112, 263]. Очевидно, що залізо бере участь у підтриманні ендокринного гомеостазу, зокрема функції щитоподібної залози. Експериментальними дослідженнями встановлені розлади тиреоїдного гормоногенезу при залізодефіцитних станах [213]. У зв'язку із цим не виключена можливість поглиблення явищ анемії внаслідок недостатньої тиреоїдної стимуляції еритропоезу. Поряд із цим ЗДА супроводжується структурними змінами мембрани еритроцитів [72], порушеннями метаболічних процесів в еритроцитах [102, 138], і відповідно погіршенням їх морфофункціонального стану [135, 136]. Зумовлене дефіцитом заліза зниження секреторної функції щитоподібної залози також може сприяти прогресуванню цих порушень.

Взаємозалежність тиреоїдного гомеостазу, метаболізму заліза та структурно-функціонального стану еритроцитів вказує на доцільність вивчення секреторної функції щитоподібної залози при залізодефіцитній анемії.

Виходячи з вищезазначеного, нами в даній роботі було поставлено за мету: вивчити порушення тиреоїдного гомеостазу та зміни морфофункціонального стану еритроцитів при залізодефіцитній анемії у хворих різного віку та з врахуванням встановлених патогенетичних особливостей удосконалити диференційоване лікування.

8. Визначити вміст тиреотропного гормону, вільних тироксину та трийодтироніну у плазмі крові при залізодефіцитній анемії у хворих різного віку в динаміці лікування.

9. Встановити можливий взаємозв’язок між показниками метаболізму заліза та тиреоїдного гомеостазу в хворих на залізодефіцитну анемію.

10. Вивчити здатність еритроцитів до депонування гормонів (тиреоїдних та катехоламінів) при залізодефіцитній анемії у хворих різних вікових груп у процесі лікування.

11. Визначити морфофункціональні властивості еритроцитів при залізодефіцитній анемії у хворих різного віку в динаміці лікування.

12. Визначити взаємообумовленість змін структурно-функціонального стану еритроцитів та порушень тиреоїдного метаболізму при залізодефіцитних анеміях.

13. Вивчити функціональну активність щитоподібної залози при експериментальній залізодефіцитній анемії у щурів за умов достатнього споживання йоду.

14. Удосконалити методику диференційованого лікування залізодефіцитної анемії з урахуванням порушень тиреоїдного гомеостазу.

Для реалізації поставлених завдань обстежено 108 хворих різного віку, яки страждають на ЗДА, а саме: 21 хворий юнацького віку, 67 – зрілого та 20 похилого віку). За даними анамнезу пацієнти не мали захворювань щитоподібної залози в минулому. Також проведені дослідження у 11 хворих на анемію хронічного захворювання та у 8 пацієнтів із ЗДА, в яких до надходження в стаціонар верифікований синдром гіпотиреозу.

Обстеження, лікування та динамічне спостереження за хворими здійснювалося в умовах гематологічного відділення Лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці. Дослідження проводилися до початку лікування та через 14-16 днів після початку курсу лікування.

Контрольну групу для порівняльних досліджень склали 30 практично здорових осіб, з них 9 юнацького віку, 13 – зрілого та 8 похилого віку.

Поряд із клінічними дослідженнями виконано експеримент на 60 нелінійних білих щурах-самках, які піддавалися моделюванню постгеморагічної та десфераліндукованої ЗДА.

Для розв’язання поставлених задач було використано комплекс сучасних методів дослідження: клінічні, біохімічні, імуноферментні, цитохімічні, фільтраційні, мікроскопічні та морфометричні.

Аналіз отриманих результатів показав, що при ЗДА спостерігаються істотні порушення тиреоїдного гомеостазу. У хворих на ЗДА виявлено вірогідне зменшення вмісту вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові порівняно із практично здоровими донорами, що свідчить про зниження секреторної функції щитоподібної залози. Так вміст вільного T_4 був на 33% ($p<0,01$), а вільного T_3 – на 40% ($p<0,001$) нижче контрольних значень. Одночасно спостерігається уповільнення периферичної конверсії вільних тиреоїдних гормонів на 10% ($p<0,05$). Водночас, виявлено пригнічення тиреотропної функції гіпофіза у хворих на ЗДА, що проявлялося зниженням вмісту ТТГ в плазмі крові на 22% ($p<0,01$) порівняно із донорами.

Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити існування тісних взаємозв’язків між показниками тиреоїдного гомеостазу та ферокінетики в хворих на ЗДА. Найбільшим коефіцієнт кореляції був між вмістом вільних T_4 та T_3 та феритину (0,68 та 0,62 відповідно), дещо меншим – між вмістом вільних T_4 та T_3 та заліза в плазмі крові (0,61 та 0,55 відповідно). Це підтверджує відомості про ферозалежність зниження гормонопродукувальної функції щитоподібної залози при залізодефіцитній анемії внаслідок порушень інтратиреоїдального метаболізму йоду [213], що зумовлено недостатньою

активністю тиреоїдної пероксидази, яка є залізовмісним ферментом. Прямий кореляційний зв’язок помірної сили між вмістом ТТГ в плазмі крові та показниками ферокінетики (ТТГ-феритин – 0,46, ТТГ-плазмове заліза – 0,37) можливо свідчить про вплив дефіциту заліза на тиреотропну функцію гіпофіза. Враховуючи дані щодо підвищеного рівня дофаміну в структурах головного мозку при сидеропенії [154, 251], певною мірою можна пояснити відсутність адекватної гіпофізарної реакції на зменшення вмісту тиреоїдних гормонів у пацієнтів із ЗДА. У зв’язку із цим, можна стверджувати про вагому роль дефіциту заліза у розвитку порушень тиреоїдного гомеостазу в обстежених хворих.

Описані зміни тиреоїдного профілю при залізодефіцитній анемії теоретично можна розглядати як прояв синдрому нетиреоїдних захворювань (СНТЗ). СНТЗ (синдром псевдодисфункції щитоподібної залози) – біохімічний симптомокомплекс, який характеризується зниженням вмісту тиреоїдних гормонів в плазмі крові при соматичних захворюваннях за відсутності патології самої щитоподібної залози. Формування СНТЗ проявляється насамперед розладами периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів внаслідок ендогенної інтоксикації та впливу прозапальних цитокінів (інтерлейкіни-6, -8, -10, γ-інтерферон, фактор некрозу пухлин α) [124, 176]. Для ЗДА характерна метаболічна інтоксикація [21-23], і тому передумови для розвитку СНТЗ при цьому патологічному стані є. Однак перелічені вище негативні впливи сидеропенії на центральні механізми регуляції функції щитоподібної залози, а також безпосередня залежність процесів синтезу тиреоїдних гормонів від забезпеченості організму залізом, ставлять під сумнів обумовленість виявлених порушень тиреоїдного гомеостазу виключно формуванням СНТЗ. У зв’язку із цим нами проведено порівняння показників тиреоїдного гомеостазу в хворих на ЗДА та пацієнтів з анемією хронічного захворювання (АХЗ). Такий варіант малокрів’я для порівняння обраний тому, що захворювання, які призводять до розвитку анемії хронічного захворювання супроводжуються СНТЗ. До того ж, як і при ЗДА, при АХЗ має місце гемічна

гіпоксія та порушення метаболізму заліза (за відсутності його справжнього дефіциту), що також обґрунтовує доцільність порівняння тиреоїдного профілю при цих захворюваннях.

На підставі отриманих результатів встановлено, що у хворих на АХЗ спостерігається зниження вмісту вільного T_4 та T_3 в плазмі крові на 13% ($p<0,05$) та 43% ($p<0,001$) відповідно порівняно із практично здоровими донорами. Найвагомішого зниження зазнав вільний T_3, що ймовірно зумовлено пригніченням периферичної конверсії тиреоїдних гормонів, про що свідчить зниження $вT_3/вT_4$ на 36% ($p<0,001$) порівняно із контрольними значеннями. Водночас визначається зростання вмісту ТТГ, який був на 65% вищим ($p<0,001$) ніж в контрольній групі. Таким чином, при АХЗ зміни тиреоїдного гомеостазу характеризуються зниженням вмісту вільних тиреоїдних гормонів, насамперед вільного T_3, істотним пригніченням їх периферичної конверсії та помірним збільшенням вмісту ТТГ в плазмі крові. Така картина тиреоїдного профілю є властивою для СНТЗ [15]. В той же час, при залізодефіцитній анемії спостерігається конгруентне зменшення вмісту тиреоїдних гормонів (і T_3 і T_4), помірне зниження периферичного дейодування T_4 в T_3 та тиреотропної функції гіпофіза, що вказує на відмінність показників тиреоїдного метаболізму при сидеропенії та СНТЗ, а також доводить унікальність порушень тиреоїдного гомеостазу при цьому патологічному стані.

Хоча викладені вище результати доводять ймовірність ферозалежного характеру змін тиреоїдного гомеостазу в хворих на ЗДА, існують фактори, які б також могли спричинити подібні зміни. Це, насамперед, можливий дефіцит йоду в обстежених хворих, оскільки дослідження проводилися в регіоні, ендемічному за йодною недостатністю (Чернівецька область). Також не можна повністю виключити наявність у обстежених хворих недіагностованої патології щитоподібної залози в анамнезі, що теж могло відобразитись на результатах вивчення показників тиреоїдного гомеостазу. З метою нівелювання впливу цих чинників, проведено дослідження

морфофункціонального стану щитоподібної залози в щурів в умовах експериментальної ЗДА на фоні достатнього споживання дослідними тваринами йоду.

Експеримент виконано на самках нелінійних білих щурів. У одній групі тварин (10 щурів) моделювали хронічну постгеморагічну ЗДА шляхом повторних ексфузій крові з бічної вени хвоста. Така модель обрана із врахуванням найчастішої причини виникнення залізодефіциту. Проте тривалі хронічні кровотечі супроводжуються втратою не тільки заліза, а й інших мікроелементів та біологічно активних речовин, зокрема тиреоїдних гормонів, що може також бути причиною зміни функціонування щитоподібної залози. Зважаючи на це, була відтворена ще одна модель ЗДА шляхом уведення щурам дефероксаміну (десфералу) (8 тварин). Для профілактики йодної недостатності у воду, яку споживали тварини, додавали 2 краплі 5% спиртового розчину йоду на 1000 мл. Вивчення показників тиреоїдного гомеостазу показало, що за умов експериментального залізодефіциту в плазмі крові дослідних тварин спостерігається зниження вмісту вільних тиреоїдних гормонів. Так, при хронічній постгеморагічній залізодефіцитній анемії вміст T_4 в плазмі крові був на 35% меншим ніж в інтактних тварин, а вміст вільного T_3 – на 45%, при десфераліндукованій – на 41 та 43% відповідно. Індекс конверсії вільних тиреоїдних гормонів у щурів з обома варіантами експериментального залізодефіциту практично не відрізнявся від контрольних величин. Вміст ТТГ в плазмі крові тварин із десфераліндукованою ЗДА теж вірогідно не відрізнявся від такого в контрольних щурів. Таким чином, зміни тиреоїдного гомеостазу в щурів з експериментальною ЗДА на фоні достатнього споживання йоду подібні до таких у хворих із цим патологічним станом, що підтверджує їх ферозалежність.

Крім того, в дослідних тварин вивчено морфологічні та морфометричні особливості структурної організації щитоподібної залози, які підтверджують гормональні ознаки зниження її секреторної функції. Про це свідчило переважання в паренхімі щитоподібної залози великих фолікулів, сплощення

тиреоїдного епітелію, зниження тинкторіальних властивостей тироцитів, еліпсоподібна форма ядер фолікулярних клітин та їх розташування великою віссю паралельно базальній мембрані. При морфометричному дослідженні щитоподібної залози щурів із залізодефіцитом виявлено збільшення порівняно з інтактними тваринами площі фолікула на 45% ($p<0,001$), а також зменшення площі фолікулярного епітелію на 14% ($p<0,01$), середньої площі тироцита – на 83% ($p<0,001$), та його середньої висоти – на 36% ($p<0,001$). Розрахунок морфологічних індексів функціональної активності щитоподібної залози вказує на істотне зменшення порівняно з контролем фолікулярно-колоїдного індексу та збільшення індексу накопичення колоїда.

Таким чином, в ході мікроскопічних досліджень отримано морфологічний субстрат порушеної функції щитоподібної залози в умовах сидеропенії. Це окреслює ще одну відмінність порушень тиреоїдного гомеостазу при залізодефіцитній анемії від таких при СНТЗ, оскільки, як уже зазначалось, для СНТЗ не є характерним ураження самої щитоподібної залози.

Дослідження гістологічних зрізів щитоподібної залози щурів з експериментальною ЗДА дозволило встановити неочікуваний феномен. У мікроструктурі щитоподібної залози дослідних тварин визначалися ознаки гіперплазії епітеліального компоненту, які проявлялися посиленою проліферацією екстрафолікулярного епітелію, фокальним потовщенням стінок фолікулів (формування так званих подушечок Сандерсона [131]), появою фестончастих фолікулів. Зазначені морфологічні прояви дуже нагадують зобоподібні. Патогенетичне підґрунтя для формування зобоподібних явищ в щитоподібній залозі при залізодефіциті можна викласти наступним чином. Загальновідомою основою зобної трансформації у щитоподібній залозі є дефіцит йоду [58, 62, 65]. Знижена активність йодидпероксидази, яка зумовлена дефіцитом заліза, призводить до зменшення надходження йоду до щитоподібної залози і, відповідно його включення у біосинтез тиреоїдних гормонів. У зв’язку із цим, при ЗДА формується відносний дефіцит йоду, що спонукає збільшення «виробничих майданчиків» у щитоподібній залозі –

кількості епітеліальних клітин (тироцитів), які захоплюють йод та забезпечують продукцію тиреоїдних гормонів. Подібні механізми властиві для деяких струмогенів – антагоністів транспорту йоду з крові до щитоподібної залози (тіоцианати, тіооксазолідони, роданіди тощо) [2, 79]. Однак неочікуваною гіперплазію тиреоїдного епітелію при сидеропенії робить факт відсутності підвищеного вмісту ТТГ в хворих на ЗДА та дослідних тварин, адже він є стимулятором росту та диференціації тироцитів [238] і, як вважалося раніше, є визначальним фактором у формуванні зобу [121]. Проте останнім часом з'явилися переконливі відомості про незалежну від ТТГ активацію проліферативних процесів у щитоподібній залозі аутокринними факторами росту (АФР) – інсуліноподібним фактором росту-1 (ІФР-1), епідермальним ростовим фактором, основним фактором росту фібробластів, трансформувальним фактором росту тощо) в умовах йодної недостатності [127, 161]. Крім того, згідно з сучасними уявленнями, сам ТТГ безпосередньо не впливає на проліферацію тироцитів. Цей ефект опосередковується АФР, що підтверджується результатами експериментальних досліджень [цит. за 83], в яких показано, що ріст ізольованих фолікулів щитоподібної залози, які містять достатню кількість йоду, не вдається простимулювати уведенням ТТГ, а при блокаді рецепторів ІФР-1 ТТГ не здатен чинити трофічний вплив на тироцити. Існує також відмінність між трофічними ефектами ТТГ та АФР: якщо ТТГ в основному зумовлює гіпертрофію тироцитів, то АФР – їх проліферацію [86]. Нашими дослідженнями встановлене лише підсилення проліферації фолікулярного епітелію за відсутності гіпертрофічних процесів, що доводить правочинність такого пояснення зобоподібних явищ в щитоподібній залозі в умовах ЗДА. До того ж до активації деяких АФР призводить і гіпоксія [290], яка безумовно має місце при ЗДА. Припущення про формування зобних змін у щитоподібній залозі в умовах дефіциту заліза частково підтверджуються клінічними дослідженнями [53], в яких на підставі ультрасонографічного обстеження виявлено збільшення розмірів щитоподібної залози на 5-7 % у

хворих на хронічну постгеморагічну анемію. Також доведена більш висока розповсюдженість дифузного зобу в дітей із залізодефіцитними станами [311].

Однак, описані нами явища гіперплазії епітеліального компоненту щитоподібної залози не можна повністю розцінювати як зоб, оскільки патоморфологія останнього передбачає наявність гіпертрофії тироцитів [121]. Хмельницкий О.К. (2002) в таких випадках пропонує застосування терміну “передзобна щитоподібна залоза” [131].

Враховуючи подібність змін тиреоїдного гомеостазу в хворих на ЗДА та щурів з експериментальною сидеропенією на фоні достатнього споживання йоду можна дійти висновку, що саме залізодефіцит є причиною зниження функції щитоподібної залози. Однак повністю виключити вплив йодної недостатності на функціональний стан щитоподібної залози гормонів у обстежених осіб, особливо в зв’язку з проблемами йодної профілактики в теперішній час, нам виявляється неможливим. Тому зменшення вмісту вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові хворих на ЗДА справедливо розглядати як сумарний вплив дефіциту залізу та йоду. Але, все ж таки, визначальним фактором у порушенні секреторної функції щитоподібної залози при цьому патологічному стані, на нашу думку, є саме дефіцит заліза. Беручи до уваги ферозалежність функціонування тиреоїдної пероксидази, припускається можливість поглиблення явищ уже існуючої (первинної) йодної недостатності при виникненні на її фоні дефіциту заліза.

Із врахуванням отриманих результатів та відомостей про стимулювальний вплив тиреоїдних гормонів на еритропоез і всмоктування заліза в кишковому тракті нами висловлюється припущення про формування „порочного кола” при залізодефіцитних станах (рис. 7.1).

Як видно на рис. 7.1, дефіцит заліза спричиняє виникнення анемії (залізодефіцитної), а також зниження активності моноамінооксигенази та йодидпероксидази. Порушення функціонування моноамінооксигеназної системи призводять до збільшення концентрації дофаміну, який у свою чергу, пригнічує тиреотропну функцію гіпофіза. Зниження рівня тиреотропного

гормону та зменшення активності йодидпероксидази зумовлюють порушення біосинтезу тиреоїдних гормонів. У результаті зниженої секреторної функції щитоподібної залози пригнічується еритропоез, що сприяє розвитку анемії (тиреопривного характеру), та порушується метаболізм заліза. Отже, відбувається замикання „порочного кола”.

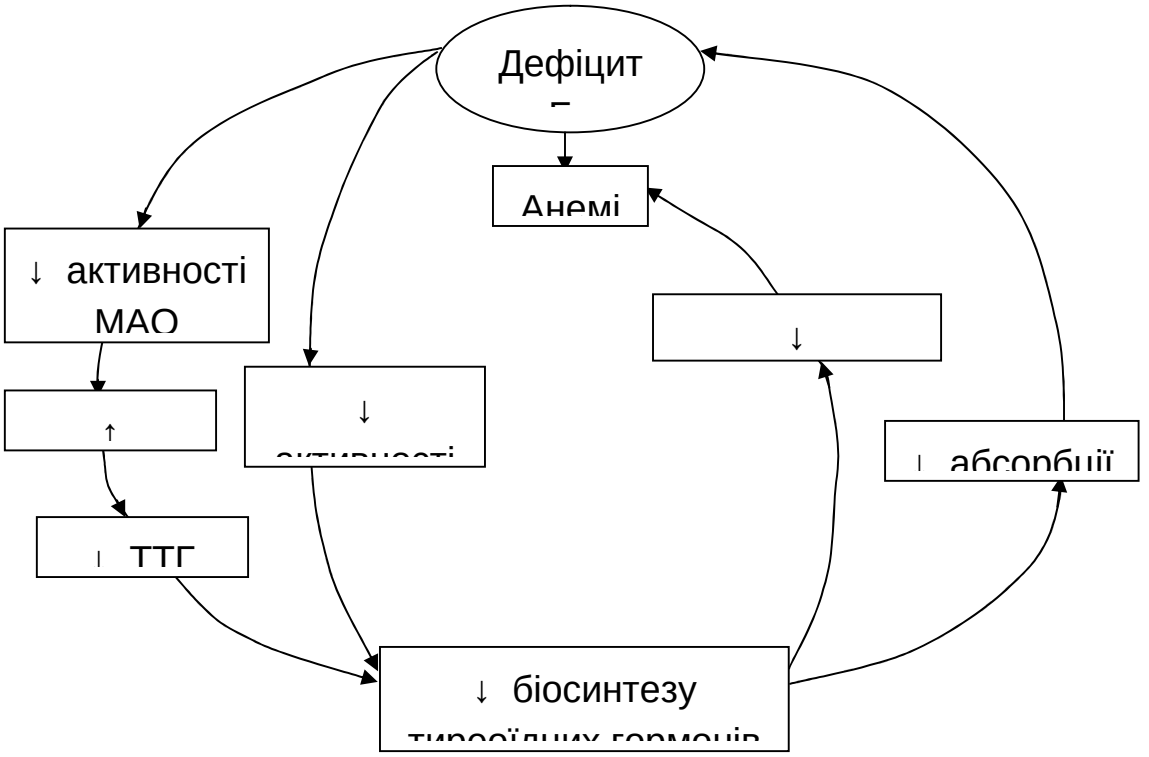


Рис. 7.1. „Порочне коло” при залізодефіцитній анемії

Примітка: МАО – моноамінооксигеназа; ЙП – йодидпероксидаза; ТТГ – тиреотропний гормон.

При вивченні вікових особливостей змін тиреоїдного гомеостазу у хворих на ЗДА встановлено, що найсуттєвіше пригнічення функціональної активності щитоподібної залози спостерігається в осіб похилого віку. Вміст вільного T_4 в плазмі крові хворих на ЗДА похилого віку був вірогідно меншим за такий у пацієнтів юнацького та зрілого віку на 30 та 18 % відповідно, а вміст вільного T_3 – на 31 та 20% відповідно. З віком також визначається зменшення вмісту ТТГ та індексу периферичної конверсії вільних тиреоїдних гормонів. Негативна вікова динаміка показників тиреоїдного гомеостазу характерна і для практично здорових осіб, що певним чином пояснює таку в хворих на ЗДА. Однак все ж таки різниця в пацієнтів із сидеропенією різного

віку є більш відчутною, що може свідчити про зменшення із віком компенсаторних можливостей щитоподібної залози у відповідь на гіпоксію. Також не виключається наявність більш тривалого дефіциту заліза в осіб похилого віку, ніж у хворих зрілого та юнацького віку. Окрім вікової тенденції до зниження показників секреторної функції щитоподібної залози як такої, з віком спостерігається збільшення питомої частки пацієнтів із зниженим вмістом вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові нижче фізіологічної норми. Так вміст вільного T_4 в плазмі крові в хворих юнацького віку був нижче 10 пмоль/л в 4,76 %, зрілого – в 10,45%, похилого – 35,00% пацієнтів. Концентрація вільного T_3 нижче норми (2,5-5,8 пмоль/л) визначався в 1/5 хворих юнацького віку, 2/3 – зрілого віку та 3/4 – похилого віку. Таким чином, при залізодефіцитній анемії із віком збільшується кількість хворих із біохімічними ознаками гіпотиреоїдизму.

На показники тиреоїдного гомеостазу чинить вплив і тяжкість захворювання. Порівняльний аналіз засвідчив найістотніше зменшення вмісту вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові хворих на ЗДА важкого ступеня. Вміст вільного T_4 при важкому ступені анемії був на 40 та 26% меншим за аналогічний показник в хворих із легким та середнім ступенем тяжкості відповідно, а вміст вільного T_3 – на 37 та 22% відповідно ($p<0,05$ в усіх випадках). Різниця між значеннями вільних T_4 та T_3 в плазмі крові хворих із легким та середнім ступенем тяжкості анемії склала відповідно 17% та 20%. Як видно, тяжкість залізодефіцитної анемію більшою мірою спричинює зниження T_4, ніж T_3, що напевно пов’язано із інтенсифікацією периферичної конверсії тиреоїдних гормонів залежно від глибини анемічної гіпоксії. На це вказує збільшення співвідношення вільний T_3/вільний T_4 в хворих із тяжким ступенем анемії. Також із наростанням ступеня тяжкості визначається зниження тиреотропної функції гіпофіза. Так, мінімальний вміст ТТГ в плазмі крові виявлено в осіб із тяжким ступенем анемії, максимальний – за легкого ступеня анемії.

Таким чином виразність порушень тиреоїдного гомеостазу при

залізодефіцитній анемії залежить від віку хворих та ступеня тяжкості захворювання, що дозволяє розглядати пацієнтів похилого віку, а також хворих із тяжким ступенем перебігом анемії як групу підвищеного ризику щодо розвитку в них явищ гіпофункції щитоподібної залози.

У патогенезі ЗДА велику роль відіграють порушення мікроциркуляції [135, 136]. Враховуючи залежність реологічних властивостей крові від морфофункціонального стану еритроцитів виконано дослідження деформабельності еритроцитів, проникливості їх мембран та гормонодепонувальних функцій червонокрівців у хворих на ЗДА.

Дослідження деформабельності еритроцитів шляхом обчислення коефіцієнту здатності еритроцитів до деформації (КЗЕД) за допомогою методу Tannert C. і Lux W. у модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової показало, що в хворих на ЗДА спостерігається вірогідне зменшення цього показника на 20% порівняно з практично здоровими донорами ($p<0,01$). Виявлене зниження деформабельності еритроцитів при залізодефіцитній анемії узгоджуються з результатами інших досліджень [139]. Одним з основних предикторів порушень здатності еритроцитів до деформації є інтенсифікація вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ), яка посідає вагоме місце у патогенезі залізодефіцитних станів [45]. Навіть при латентній нестачі заліза в організмі порушуються процеси ліпопероксидації, особливо в еритроцитах [4]. Зумовлена ВРОЛ гіперпродукція активних форм кисню супроводжується деструкцією ліпідного бішару еритроцитів і зміною внаслідок цього еластичності їхніх мембран, порушенням селективної проникливості, пригніченням інтенсивності гліколізу та зменшенням синтезу АТФ [69, 102]. АТФ оцінюється як домінуючий фактор змін здатності до деформації еритроцитів, оскільки є субстратом ендогенних протеїнкіназ, які фосфорилюють спектриновий комплекс [219], і тому його зменшення супроводжується порушенням цього процесу та зниженням деформабельності еритроцитів. Підсилюють негативні впливи ВРОЛ і недостатність систем антиоксидантного захисту. При залізодефіцитних анеміях визначається

знижена активність глутатіонредуктази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, супероксидисмутази [56, 222]. Зниження запасів заліза сприяє порушенню активності каталази, яка є залізовмісним ферментом [31], і також володіє потужними антиоксидантними властивостями. Ще однією причиною зниження деформабельності еритроцитів при залізодефіцитній анемії є високий ступінь анізо- та пойкілоцитозу при цьому захворюванні [133]. Загальновизнаною є втрата еластичності та ригідизація мембран еритроцитів при зміні їх розмірів та форми [108].

Патогенетичне значення зменшення деформабельності еритроцитів важко переоцінити. Ригідні еритроцити не здатні щільно прилягати до стінок судин мікроциркуляторного русла, внаслідок цього погіршується перфузія газів в тканинах і тим самим підсилюються явища уже існуючої на фоні анемії гіпоксії. Крім того, втрата еритроцитами здатності до деформації супроводжується підсиленою секвестрацією останніх у печінці, селезінці та мікроциркуляторному руслі, що сприяє розвитку анемії [126]. У зв’язку із цим хворі на ЗДА потребують заходів, спрямованих на корекцію порушень деформабельності еритроцитів.

При порівнянні спроможності еритроцитів до деформації в хворих на залізодефіцитну анемію та у практично здорових осіб однакового віку встановлено, що КЗЕД в пацієнтів із ЗДА юнацького віку був в 1,21 рази вищим за аналогічний показник в донорів такого ж віку ($p<0,01$). У хворих та здорових людей зрілого віку різниця між значеннями КЗЕД склала 17% ($p<0,02$), а в пацієнтів із ЗДА та практично здорових осіб похилого віку – 25% ($p<0,001$).

Як і в практично здорових осіб, у хворих на залізодефіцитну анемію виявляється від’ємна вікова динаміка показників деформабельності еритроцитів. Мінімальних значень КЗЕД набуває у хворих похилого віку і є меншим в 1,39 рази ($p<0,001$) від такого ж показника у пацієнтів юнацького віку, та на 23% ($p>0,01$) – від хворих зрілого віку. Вірогідною є різниця між деформабельністю еритроцитів у пацієнтів юнацького та зрілого віку (12 %,

p>0,01).

Виразність зменшення деформабельності еритроцитів збільшується із наростанням ступеня тяжкості ЗДА. Мінімальним КЗЕД був при тяжкому ступені анемії (1,91±0,04 у.о.), що на 23 та 12% менше ніж при легкому та середньому ступенях відповідно. Також вірогідно різниться здатність еритроцитів до деформації в хворих із легким та середнім ступенями тяжкості анемії (на 14%).

Отже, спостерігається подібність вікової динаміки показників здатності еритроцитів до деформації та тиреоїдного гомеостазу. І в одному, і в другому випадках із віком поглиблюється ступінь порушення цих показників. На схожість змін вказує також підсилення явищ гіпофункції щитоподібної залози та погіршення деформабельності еритроцитів із наростанням ступеня анемії. Це свідчить про можливу взаємообумовленість змін секреторної функції щитоподібної залози та морфофункціонального стану еритроцитів. Проведений кореляційний аналіз підтвердив це припущення. Виявлено існування прямого зв‘язку середньої сили між КЗЕД та вмістом вільних тиреоїдних гормонів у плазмі крові хворих на ЗДА. Так, коефіцієнт кореляції КЗЕД-вільний T_4 склав 0,61 (p<0,05), а КЗЕД-вільний T_3 – 0,65 (p<0,05).

Таким чином, можна припустити, що зниження здатності еритроцитів до деформації при залізодефіцитній анемії певною мірою зумовлюється гіпотироксинемією та гіпотрийодтиронінемією. На користь цього свідчать негеномні ефекти тиреоїдних гормонів. Одним із таких ефектів є підвищення активності Ca^{2+}-АТФази еритроцитів при дії тиреоїдних гормонів у фізіологічних концентраціях [285]. Тобто тиреоїдні гормони регулюють внутрішньоклітинну концентрацію Ca^{2+} в еритроцитах, який є одним із факторів, що визначають здатність еритроцита до деформації. Показаний їх вплив на полімеризацію актину, який є також одним з факторів, від якого залежить деформабельність еритроцитів. В дослідах in vivo доведено, що йодтироніни підвищують текучість (fluidity) мембран еритроцитів [36]. Позитивний вплив тиреоїдних гормонів на деформабельність еритроцитів

підтверджений дослідженнями з інкубацією червонокрівців у розчинах з фізіологічними концентраціями T_4. Викликає інтерес також здатність тиреоїдних гормонів збільшувати кількість мембранних білків GLUT-1, що полегшують проникнення глюкози в клітину [15], яка є чи не єдиним джерелом енергії для еритроцитів. Виходячи з того, що деформація еритроцитів є енергозалежним процесом, можна припустити, що знижений вміст тиреоїдних гормонів у хворих на ЗДА спричинює розлади енергозабезпечення даного процесу. Враховуючи потужні антиоксидантні властивості тиреоїдних гормонів, цілком можливе потенціювання при їх дефіциті негативного впливу активних форм кисню на мембрану еритроцитів і відповідно підвищення її ригідності. Отже, зниження здатності еритроцитів до деформації при залізодефіцитних станах, можна пояснювати також зниженим вмістом тиреоїдних гормонів.

У хворих на ЗДА спостерігається порушення проникливості еритроцитарних мембран (ПЕМ), про що свідчить збільшення ступеня гемолізу в суміші ізотонічних розчинів сечовини та NaCl 40:60 ($p<0,02$), та його зниження в сумішах із співвідношеннями 50:50 ($p<0,01$), 55:45 ($p<0,001$), 60:40 ($p<0,001$) та 65:35 ($p<0,01$) порівняно із таким в практично здорових осіб. Внаслідок цього крива сечовинного гемолізу при залізодефіцитній анемії носить згладжений характер, тоді як в нормі вона є S-подібною. Зниження показників у верхній частині кривої відображує ущільнення мембран еритроцитів внаслідок зміни структури білкових та ліпідних шарів [4], що, ймовірно, відбувається завдяки активації процесів ліпопероксидації при дефіциті заліза. Зниження ПЕМ також може зумовлювати і ендогенна інтоксикація, рівень продуктів якої значно підвищений при ЗДА [21, 23].

Вік хворих на ЗДА суттєво не впливає на значення ПЕМ, хоча спостерігається певне її зменшення із віком. Натомість спостерігається істотне збільшення виразності порушень ПЕМ із наростанням ступеня тяжкості захворювання. Якщо врахувати відомості про збільшення вмісту молекул середньої маси, молочної та піровиноградної кислот із ступенем анемії [22],

можна передбачити, що саме ендогенна інтоксикація є основним фактором зниження ПЕМ в хворих на ЗДА.

Відомо, що еритроцитам властива здатність депонувати гормони та вивільняти їх у місцях з підвищеними енергетичними та метаболічними потребами, що дозволяє розглядати їх як своєрідного посередника між залозами внутрішньої секреції та периферичними тканинами (клітинами)-мішенями. У хворих на ЗДА визначається зниження катехоламіндепонувальної функції еритроцитів (КАДФЕ), яка була у 1,30 рази менше, ніж в здорових осіб ($p<0,01$). Вірогідного зниження також зазнавала і здатність еритроцитів депонувати вільні тиреоїдні гормони. Середнє значення T_4ДФЕ в хворих на ЗДА було майже на 25% меншим, ніж у практично здорових донорів, а T_3ДФЕ – на 23%. Ступінь зниження гормонодепонувальних функції еритроцитів в хворих на ЗДА зростав із віком хворих, а також тяжкістю захворювання.

До факторів, які зумовлюють зниження йодтироніндепонувальної функції еритроцитів, можна віднести зниження вмісту вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові в хворих на ЗДА. Враховуючи, що депонування йодтиронінів, на відміну від інших гормонів (катехоламінів, інсуліну), здійснюється шляхом їх зв’язування цитоплазматичними сайтами, для чого необхідний попередній транспорт цих речовин через мембрану клітин можна припустити, що до зниження T_4ДФЕ та T_3ДФЕ також призводить зниження проникливості еритроцитарних мембран, яке має місце в хворих на ЗДА.

Депонування катехоламінів здійснюється шляхом їх зв’язування з адренорецепторним апаратом еритроцитів. Якщо взяти до уваги відомості про інтенсифікацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів при залізодефіцитних станах, зниження КАДФЕ можна пояснити саме цим чинником. Про це свідчить наявність в адренорецепторах сульфгідрильної групи, яка може бути “атакована” вільними радикалами, наслідком чого будуть конформаційні зміни рецептора і відповідно зниження його аффінності [126]. Імовірним фактором зменшення КАДФЕ є явища десенситизації, які

супроводжуються змінами чутливості та зменшенням – за рахунок інтерналізації кількості адренорецепторів на поверхні еритроцитів у відповідь на тривалу дію агоністів. Як відомо, при залізодефіцитній анемії створюються умови для збільшення вмісту в крові катехоламінів, як за рахунок гіперпродукції, так і зменшення їх інактивації. Підвищення секреції катехоламінів зумовлює анемія як така, спричинюючи рефлекторну активацію симпато-адреналовової системи у відповідь на гіпоксію та зниження об'єму циркулюючої крові [54]. Порушення інактивації катехоламінів відбувається за рахунок ферозалежного зниження активності моноамінооксигенази, оскільки залізо необхідне для синтезу апопротеїну даного ферменту або кофактора кофермента, який здійснює приєднання ФАД до апопротеїну моноамінооксигенази [254]. І нарешті, ще одним чинником зниження КАДФЕ можна вважати гіпойодтиронінемію, оскільки тиреоїдним гормонам властиво збільшувати кількість адренорецепторів на мембранах клітин, а також здійснювати по відношенню до катехоламінів пермісивний ефект [36]. Це припущення підтверджують встановлені прямі кореляційні зв'язки між вмістом вільних тиреоїдних гормонів та КАДФЕ у хворих на ЗДА ($r_{КАДФЕ-Т4}$= 0,56, $p<0,05$; $r_{КАДФЕ-Т4}$= 0,59, $p<0,05$).

Отже, поряд із порушеннями показників тиреоїдного гомеостазу в хворих на ЗДА спостерігаються розлади морфофункціонального стану еритроцитів. Однак зміни структурно-функціональних властивостей еритроцитів супроводжують перебіг багатьох інших захворювань [52], тому не можна виключати їх зумовленість супутньою патологією в обстежених хворих. У зв'язку із цим виконано дослідження морфофункціонального стану еритроцитів щурів в умовах експериментальної десфераліндукованої ЗДА. Аналіз отриманих результатів показав, що в анемічних тварин виявляється зниження КЗЕД на 22 %, ПЕМ (у II, III, IV, V та VI робочих розчинах), КАДФЕ – майже втричі, $Т_4$ДФЕ та $Т_3$ДФЕ – на 34 та 39% відповідно. Це доводить специфічність розладів морфофункціонального стану еритроцитів у хворих на ЗДА.

Наступним етапом дослідження було вивчення динаміки показників тиреоїдного гомеостазу в ході традиційної патогенетичної терапії хворих на ЗДА залізовмісними засобами (Сорбіфер-Дурулес, Тардиферон).

У динаміці лікування препаратами сульфата заліза у хворих на ЗДА юнацького віку спостерігається зростання вмісту в плазмі крові ТТГ, вільних тиреоїдних гормонів та збільшення їхньої периферичної конверсії. Однак, статистично значимого зростання зазнали лише вміст вільного T_3 та ТТГ в плазмі крові, причому останній практично не відрізнявся від такого в практично здорових осіб.

У хворих на ЗДА зрілого віку динаміка показників тиреоїдного гомеостазу після феротерапії носила менш виражений характер. Істотно збільшився тільки вміст ТТГ в плазмі крові, який в 1,13 рази був вищий ніж на початку лікування ($p<0,05$). Як і в пацієнтів юнацького віку, у хворих цієї вікової групи спостерігалася нормалізація тиреотропної функції гіпофіза. Вміст вільних тиреоїдних гормонів та індекс їх периферичної конверсії підвищувалися незначно, в усіх випадках ці показники вірогідно не відрізнялися від початкових значень.

У хворих на ЗДА похилого віку на фоні лікування залізовмісними препаратами показники тиреоїдного гомеостазу практично не змінилися. Спостерігалося лише тенденція до збільшення вмісту ТТГ, вільних T_4 та T_3 в плазмі крові, а також індексу конверсії тиреоїдних гормонів, однак жоден з зазначених показників суттєво не відрізнявся від вихідних величин і відповідно не досягав контрольних величин.

Таким чином, загальною у всіх вікових групах можна вважати тенденцію до певного покращання деяких показників тиреоїдного гомеостазу під впливом феротерапії, зокрема тиреотропної функції гіпофіза. Однак лікування залізовмісними препаратами в жодній з груп не супроводжувалося підвищенням секреторної функції щитоподібної залози, на що вказує відсутність зростання в плазмі крові вмісту основного продукту тиреоїдного гормоногенезу – T_4. Цим можна констатувати відносно низьку ефективність

феротерапії у відновленні зниженої функції щитоподібної залози в хворих на ЗДА.

Неналежний рівень нормалізації показників тиреоїдного гомеостазу, зокрема секреторної функції щитоподібної залози в динаміці лікування препаратами заліза, зумовлює доцільність включення до схем патогенетичної терапії хворих на ЗДА лікарських засобів, дія яких спрямована безпосередньо на корекцію виявлених змін. Відновлення функції щитоподібної залози і, відповідно, зростання вмісту тиреоїдних гормонів ймовірно сприятиме більш швидкому приросту гемоглобіну, адсорбції заліза в травному тракті та покращенню морфофункціональних властивостей еритроцитів, завдяки багаточисельним позитивним гематологічним ефектам йодтиронінів.

Як зазначалося вище, основним патогенетичним фактором пригнічення секреторної функції щитоподібної залози в умовах сидеропенії є зниження активності йодидпероксидази, яка є залізовмісним ферментом [213], наслідком чого є порушення включення йоду в біосинтез тиреоїдних гормонів. Насичення залізом у ході феротерапії сприятиме відновленню активності цього гемопротеїну і, відповідно, підвищенню гормонсинтетичних процесів у щитоподібній залозі. Проте зростання активності йодидпероксидази здатне повноцінно покращити тиреоїдний гормоногенез за умов адекватного вмісту йоду в тироцитах. Загальновідомо, що в організмі людини не існує повноцінних депо йоду, окрім щитоподібної залози, які здатні накопичувати та повертати цей мікроелемент у разі підвищених потреб. Поряд із щитоподібною залозою здатністю захоплювати йод володіють лише слинні та молочні залози, однак ці органи не використовують його для метаболічних потреб, а лише виводять його з організму. Йод, який надійшов до організму та не утилізований щитоподібною чи іншими вказаними залозами повністю екскретується з сечею. У зв’язку із цим підвищення активності йодидпероксидази, яке відбувається в період терапії насичення залізом, потребує додаткової кількості йоду, що можливо за умови призначення хворим на ЗДА поряд із феротерапією йодовмісних засобів. Обґрунтованим

застосування препаратів йоду при залізодефіцитній анемії робить і факт йодної недостатності, який має місце в багатьох регіонах України, а також згортання після розпаду СРСР програм профілактики йододефіцитних захворювань (йодування солі, хліба тощо).

Ще одним терапевтичним заходом корекції тиреоїдної недостатності при залізодефіцитній анемії можна вважати призначення в комплексі з традиційним патогенетичним лікуванням (феротерапія) замісної терапії тиреоїдними гормонами (L-тироксин). На користь такої лікувальної тактики свідчить зниження вмісту вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові нижче фізіологічних концентрації у частини обстежених хворих (вміст вільного T_4 менше 10 пмоль/л – 13,88%, вміст вільного T_3 менше 2,5 пмоль/л – 38,89% пацієнтів).

Для оцінки ефективності запропонованих комбінацій (феротерапія+йод, феротерапія+L-тироксин) та їх порівняння із монофероторапією проведено експериментальні дослідження на щурах з десфераліндукованою ЗДА. Тварини були поділені на такі групи: контрольна – 10 інтактних щурів; 8 щурів з експериментальною ЗДА, 8 анемічних щурів, які піддавалися монофероторапії (поліізомальтозат заліза (Феррум Лек) внутрішньоочеревинно щоденно з розрахунку 2,5 мг на тварину протягом двох тижнів); 8 щурів із ЗДА, яким поряд із препаратом заліза уводили калію йодид (20 мкг/100 г маси тіла внутрішньошлунково щоденно через тиждень після початку феротерапії); 6 анемічних щурів, які разом із феротерпією отримували L-тироксин (0,2 мкг/100 г внутрішньошлунково щоденно упродовж 14 діб). Порівняння показників морфофункціонального стану щитоподібної залози здійснювалося між першими експериментальними чотирма групами, структурно-функціональних властивостей еритроцитів, вмісту гемоглобіну та плазмового заліза – між всіма групами дослідних тварин.

У ході експерименту встановлено, що на фоні монофероторапії в щурів спостерігається вірогідне збільшення вмісту вільного T_4 в плазмі крові

порівняно із анемічними щурами, які не отримували патогенетичного лікування. Також відмічено тенденцію до зростання вмісту вільного T_3, але в цьому випадку статистично значимої різниці не зафіксовано. Не відрізнялися від показників групи порівняння значення вмісту в плазмі крові ТТГ та індексу конверсії вільних тиреоїдних гормонів щурів із сидеропенією, які піддавалися моноферотерапії.

Аналіз отриманих результатів показав, що в щурів із ЗДА, які піддавалися введенню залізо- та йодовмісних препаратів, визначаться вірогідне збільшення вмісту вільного T_4 в плазмі крові на 32%, вільного T_3 – на 45 % порівняно із анемічними щурами, які не отримували патогенетичного лікування. Натомість у випадку моноферотерапії спостерігалося вірогідне зростання тільки вільного T_4 (на 17%). При обох зазначених варіантах лікування виявлялася тенденція до збільшення вмісту ТТГ, однак зміни не були статистично значимими.

Морфометрично в щурів, які отримували комбінацію “сульфат заліза+калію йодид” відмічено істотне зменшення площі фолікула, індексу накопичення колоїду, збільшення площі фолікулярного епітелію, середньої площі тироцита та його середньої висоти, а також фолікулярно-колоїдного індексу. Слід відзначити в цій групі наближення площі фолікула до такого показника в інтактних тварин ($p>0,05$). На фоні моноферотерапії зафіксовано лише помірне збільшення площі фолікула, тиреоїдного епітелію та фолікулярно-колоїдного індексу. Зазначені морфометричні величини були вірогідно меншими ніж в анемічних тварин, які отримували залізо- та йодовмісні засоби, і жоден з них не досягнув контрольних значень.

Зазначене вище засвідчує більшу ефективність застосування схеми “сульфат заліза+калію йодид” у корекції порушень морфофункціонального стану щитоподібної залози при експериментальній залізодефіцитній анемії порівняно із моноферотерапією. Ця схема, на відміну від феротерапії, до того ж сприяла майже повному зникненню явищ гіперплазії епітеліального компоненту щитоподібної залози, що пояснюється властивістю йоду

інгібувати продукцію АФР, які, як вказувалося раніше, є можливими чинниками виявленої при залізодефіцитній анемії гіперпроліферації тиреоїдного епітелію.

Призначення залізо- та йодовмісних засобів щурам із експериментальною ЗДА також супроводжувалося більш вираженим позитивним впливом на морфофункціональні властивості еритроцитів, про що свідчать вірогідно кращі показники гормонодепонувальних функцій еритроцитів та проникливості еритроцитарних мембран порівняно із щурами, які піддавалися моноферотерапії. Однак найефективнішим у корекції відхилень структурно-функціональних властивостей еритроцитів виявилось застосування у патогенетичному лікуванні анемічних щурів L-тироксину. На фоні цієї схеми лікування КЗЕД, ПЕМ, здатність еритроцитів депонувати катехоламіни були вірогідно більшими за аналогічні показники щурів, як одержували інші схеми терапії. Слід відзначити наближення перелічених показників до контрольних значень.

Вміст гемоглобіну після лікування також був вірогідно більшим в щурів, які отримували поряд із залізовмісним препаратом калію йодид чи L-тироксин порівняно із моноферотерапією на 8% ($p<0,05$) та 17% ($p<0,01$) відповідно.

Таким чином, можна дійти висновку, що включення йодовмісних засобів та препаратів L-тироксину до патогенетичного лікування сприяє більш істотному відновленню зниженої функції щитоподібної залози, покращанню морфофункціональних властивостей еритроцитів та приросту гемоглобіну в щурів із експериментальною ЗДА ніж моноферотерапія.

Зазначене вище обґрунтовує раціональність застосування йодовмісних засобів у патогенетичному лікуванні хворих на ЗДА. У зв’язку із цим виконано дослідження з метою оцінки показників тиреоїдного гомеостазу в хворих на ЗДА в динаміці лікування препаратами заліза та йоду. Обстежено 21 хворий (6 – юнацького віку, 8 – зрілого та 7 – похилого віку) на ЗДА різних ступенів тяжкості, яким поряд із препаратами заліза призначався йодовмісний засіб у вигляді калію йодиду (“Калію йодид” “Фармак”, Україна) в дозі 100-

150 мкг на добу через тиждень після початку феротерапії.

На фоні такого лікування, як і випадку моноферотерапії спостерігається істотне збільшення вмісту ТТГ в плазмі крові (у хворих юнацького віку – на 23%, зрілого – на 20%, похилого – на 17%), рівень якого і після лікування практично не відрізнявся від такого в практично здорових осіб. Однак на відміну від феротерапії в цих хворих визначалося вірогідне збільшення вмісту вільних тиреоїдних гормонів та індексу їх периферичної конверсії. Так в хворих юнацького віку вміст вільного T_4 підвищився на 25%, вільного T_3 – на 33%, у хворих зрілого віку – на 23 та 34%, у пацієнтів похилого віку - на 27 та 36% відповідно порівняно із такими до лікування. Необхідно відзначити наближення вмісту T_4 в плазмі крові хворих на ЗДА юнацького віку до контрольних величин. Призначення залізо- та йодовмісних засобів також сприяло вірогідному покращенню периферичної конверсії тиреоїдних гормонів у хворих юнацької та зрілої вікових груп. Таким чином застосування калію йодиду поряд із залізовмісними препаратами у патогенетичній терапії хворих на ЗДА сприяло не тільки покращенню функціонування центральних та периферичних ланок тиреоїдного метаболізму, а й відновленню секреторної функції щитоподібної залози.

Проведено порівняння динаміки змін показників морфофункціонального стану еритроцитів у хворих на ЗДА, яким була призначена моноферотерпія та пацієнтів, які поряд із залізовмісним засобом вживали калію йодид. На фоні терапії препаратами сульфату заліза в хворих на ЗДА юнацького та зрілого віку спостерігається вірогідне зростання КЗЕД на 12,5 та 9% відповідно, однак після проведеного лікування ці показники не досягають значень практично здорових осіб відповідного віку. У пацієнтів похилого віку деформабельність еритроцитів збільшилася в 1,09 рази, проте різниця між показниками КЗЕД до та після феротерапії в цій віковій групі не носила статистично значимий характер. У хворих на ЗДА юнацького та зрілого віку, які отримували залізо- та йодовмісні засоби, КЗЕД не тільки помітно підвищився (на 17 та 16% відповідно), а й досяг таких показників у практично здорових осіб. У пацієнтів

похилого віку призначення йодовмісного засобу сприяло вірогідному збільшенню КЗЕД на 21% ($p<0,05$), хоча на відміну від інших вікових груп деформабельність еритроцитів не досягла контрольних значень.

На фоні моноферотерапії найсуттєвіше покращання ПЕМ зафіксовано в хворих юнацького віку – вірогідно збільшився та досягнув контрольних значень після лікування рівень сечовинного гемолізу в IV та V робочих розчинах. У хворих зрілого віку зростання ПЕМ спостерігається в III, IV, V та VI робочих сумішах, однак від показників практично здорових осіб також віку не відрізнявся відсоток гемолізу в III та VI пробірках. У хворих похилого статистично значиме зростання ПЕМ відмічено лише у робочій суміші із співвідношенням ізотонічних розчинів сечовини та NaCl 60:40 (пробірка V) порівняно із таким до початку лікування, але він не досягнув значення практично здорових людей похилого віку. Застосування поряд із сульфатом заліза калію йодиду у хворих юнацького віку супроводжується змінами ПЕМ, подібними до таких при моноферотерапії. У хворих зрілого віку також зафіксоване зростання рівня сечовинного гемолізу в III, IV, V та VI робочих сумішах, однак на відміну від моноферотерапії значення ПЕМ у всіх перелічених розчинах після лікування не відрізнявся від показників здорових донорів відповідного віку. Призначення хворим похилого віку поряд із феротерапією йодовмісних засобів сприяло вірогідному зростанню ПЕМ не тільки у V робочому розчині, а й в IV та VI.

Нормалізація показників гормонодепонувальних функцій еритроцитів на фоні моноферотерапії спостерігається лише у хворих на ЗДА юнацького віку. У хворих цієї вікової групи призначення препаратів сульфату заліза супроводжувалось збільшенням КАДФЕ на 14%, а T_4ДФЕ та T_3ДФЕ – на 15 та 10 % відповідно і після лікування ці показники практично не відрізнялися від контрольних значень. У пацієнтів зрілого віку здатність еритроцитів депонувати катехоламіни вірогідно підвищилась на 11%, вільний T_4 – на 20%, а T_3 – на 14%, однак після феротерапії вони не досягали показників практично здорових осіб. КАДФЕ у хворих похилого віку, яким призначали залізовмісні

засоби, збільшилася на 13% ($p<0,05$), T_4ДФЕ та T_3ДФЕ – практично не змінилися. При використанні у якості патогенетичної терапії комбінації “сульфат заліза + калію йодид” спостерігалося покращення гормонодепонувальних функцій еритроцитів та набуття ними контрольних значень не тільки в хворих юнацького віку, але й пацієнтів зрілого віку.

Отже, застосування залізо- та йодовмісних засобів у патогенетичному лікуванні хворих на ЗДА показало більшу ефективність у корекції порушень морфофункціонального стану еритроцитів та їх гормонодепонувальних функцій ніж моноферотерапія, особливо в пацієнтів зрілого віку. Це підтверджує доцільність терапевтичних заходів, направлених на відновлення зниженої функції щитоподібної залози при сидеропенії.

Як зазначалось вище, одним із таких заходів є застосування замісної терапії L-тироксином. Однак, враховуючи те, що описана картина тиреоїдного профілю в хворих на ЗДА не вписується в рамки класичних форм гіпотиреозу і певним чином нагадує СНТЗ, призначення левотироксину є проблематичним. До того ж існуючі стандарти лікування хворих на гематологічні захворювання [120] не передбачають застосування тиреоїдних гормонів у патогенетичній терапії пацієнтів із ЗДА. Проте на користь такої лікувальної тактики свідчить наявність у деяких хворих гіпойодтиронінемії, що є показом до призначення замісної терапії L-тироксином. Для ЗДА характерні безпосереднє порушення біосинтезу тиреоїдних гормонів, а також розлади у центральних ланках регуляції функції щитоподібної залози, що відрізняє патогенез змін тиреоїдного гомеостазу при цьому захворюванні від таких при СНТЗ. Крім того, загальновідомими є стимулювальний вплив тиреоїдних гормонів на еритропоез [6, 147], диференціювання еритроїдних попередників [152], підвищення їх чутливості до еритропоетину [148, 181], а також вагома роль йодтиронінів у регуляції метаболізму заліза (адсорбція в тонкий кишці, синтез феритину тощо). У зв’язку із цим призначення L-тироксину хворим на ЗДА із біохімічними ознаками гіпотиреоїдизму має патогенетичне підґрунтя. Однією з підстав на користь такої лікувальної тактики можна вважати високу

ефективність застосування левотироксину в щурів з експериментальним залізодефіцитом.

Щоб не порушувати існуючі стандарти лікування, здійснено вивчення вмісту гемоглобіну та показників ферокінетики в динаміці лікування хворих на ЗДА середнього ступеня тяжкості зрілого віку з попередньо підтвердженим в Обласному клінічному ендокринологічному диспансері (м. Чернівці) синдромом первинного гіпотиреозу, які поряд із традиційною патогенетичною терапією залізовмісними препаратами отримували L-тироксин в дозі 50-75 мкг на добу (дози адекватні для компенсації у цих хворих проявів гіпотиреозу). Динаміку вмісту гемоглобіну та показників ферокінетики порівняли із такими у хворих такого ж віку і такого ж ступеня тяжкості, яким в якості патогенетичного лікування призначалася моноферотерапія та комбінація “сульфат заліза + калію йодид”. Аналіз отриманих результатів показав, що при всіх варіантах лікування в хворих на ЗДА спостерігалося збільшення вмісту гемоглобіну та плазмового заліза, а також зменшення залізозв’язувальної здатності сироватки. Між зазначеними показниками у всіх групах обстежених хворих як до лікування так і після нього статистично значимої різниці не зафіксовано. Однак вірогідно відрізнялися щоденний приріст гемоглобіну та вмісту заліза в плазмі крові. Так, поєднання йод- та залізовмісних засобів призводить до приросту гемоглобіну 1,07±0,03 г/л/доба, заліза – 0,48±0,02 мкмоль/л/доба, сполучення тироксину та феропрепарату – 1,15±0,02 г/л/доба та 0,54±0,02 мкмоль/л/доба відповідно, тоді як при моноферотерапії ці показники складали відповідно 0,93±0,02 г/л/доба та 0,42±0,01 мкмоль/л/доба.

Таким чином, лікувальні заходи, які спрямовані на корекцію порушень секреторної функції щитоподібної залози поряд із залізовмісними засобами супроводжуються швидшим приростом гемоглобіну та плазмового заліза у хворих на ЗДА, порівняно із моноферотерапією. У зв’язку із цим впровадження запропонованих комбінацій в клінічну практику дозволить швидше ліквідувати дефіцит заліза та відновити вміст гемоглобіна в пацієнтів із ЗДА, що сприяє скороченню термінів лікування таких хворих.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової проблеми, що полягає у встановленні порушень тиреоїдного гомеостазу та морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на залізодефіцитну анемію та удосконаленні патогенетичного лікування на підставі проведених досліджень.

1. У хворих на залізодефіцитну анемію спостерігається зниження вмісту вільних тиреоїдних гормонів у плазмі крові, помірне пригнічення їх периферичної конверсії на фоні ослаблення тиреотропної функції гіпофіза. Глибина та виразність вказаних змін зростає із віком пацієнтів та ступенем тяжкості захворювання. Вміст вільних тиреоїдних гормонів та тиреотропного гормону в плазмі крові хворих на залізодефіцитну анемію прямо корелює із показниками метаболізму заліза та вмістом гемоглобіну.

2. У частини хворих на залізодефіцитну анемію спостерігаються ознаки гіпотиреоїдизму: гіпотироксинемія (T_4<10 пмоль/л) – у 14 %, а гіпотрийод-тиронінемія (T_3<2,5 пмоль/л) – у 39 % пацієнтів. Частота гіпойодтиронінемії зростає з віком та ступенем тяжкості захворювання.

3. У щурів із експериментальною постгеморагічною та десфераліндукованою залізодефіцитною анемією на фоні достатнього споживання йоду є зниженим у плазмі крові вміст вільних тиреоїдних гормонів, морфологічні та морфометричні ознаки гіпофункції щитоподібної залози. У паренхімі щитоподібної залози анемічних тварин мають місце явища гіперплазії тиреоїдного епітелію.

4. При залізодефіцитній анемії спостерігаються розлади морфофункціонального стану еритроцитів: зниження деформабельності еритроцитів, проникливості їхніх мембран, зменшення їх здатності депонувати катехоламіни та тиреоїдні гормони. Ступінь порушень структурно-функціональних властивостей еритроцитів зростає з віком та тяжкістю захворювання. Погіршення деформабельності еритроцитів та їх здатності

депонувати катехоламіни прогресує із зниженням вмісту вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові.

5. Монотерапія препаратами сульфату заліза (100-200 мг двохвалентного заліза на добу упродовж 2 тижнів) при залізодефіцитній анемії незалежно від віку не супроводжується відновленням зниженої секреторної функції щитоподібної залози. У хворих юнацького та зрілого віку після феротерапії спостерігається зростання лише тиреотропної функції гіпофіза та периферичної конверсії тиреоїдних гормонів, у пацієнтів же похилого віку показники тиреоїдного гомеостазу в динаміці моноферотерапії не змінюються.

6. Застосування калію йодиду одночасно із феротерапією при залізодефіцитній анемії сприяє збільшенню у плазмі крові вмісту вільних тиреоїдних гормонів та тиреотропного гормону, а також зростанню індексу конверсії тиреоїдних гормонів. У хворих зрілого та похилого віку підвищення функціональної активності щитоподібної залози на фоні комбінованого лікування залізо- та йодовмісними засобами сприяє покращанню морфофункціонального стану еритроцитів.

7. Медикаментозна корекція порушень секреторної функції щитоподібної залози (калію йодид та L-тироксин) на тлі терапії залізовмісними засобами у хворих на залізодефіцитну анемію супроводжується істотнішим порівняно із моноферотерапією добовим приростом гемоглобіну та плазмового заліза.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕДАЦІЇ

1. Враховуючи ферозалежний характер зниження секреторної функції щитоподібної залози, доцільним є включення в комплекс обстеження хворих на залізодефіцитну анемію методів оцінку тиреоїдного статусу: визначення вмісту вільних тиреоїдних гормонів та тиреотропного гормону в плазмі крові.

2. У зв’язку з порушенням при сидеропенії інтратиреоїдального метаболізму йоду, а також наявністю ознак посилення проліферативних процесів в паренхімі щитоподібної залози, хворим на залізодефіцитну анемію із еутиреоїдним статусом є доречним призначення в комплексі із засобами заліза препарати калію йодиду в дозі 100-150 мкг на добу через тиждень після початку феротерапії впродовж 7 діб.

3. Хворим на залізодефіцитну анемію з гормональними ознаками гіпотиреоїдизму слід застосовувати замісну терапію препаратами
L-тироксину в адекватних дозах протягом 14 діб.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдулкадыров К.М. Гематология: Новейший справочник. – М.: Эксмо, СПб.: Сова, 2004. – 928 с.

2. Абрамова Н.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А. Зобогенные вещества и факторы // Клин. и эксперим. тиреоидология – 2006. - №1. – С. 3-8.

3. Алексеев Н.А. Анемии. – СПб.: Гиппократ, 2004. – 512 с.

4. Аношина М.Ю., Третяк Н.М., Яговдик М.В. Про взаємозв’язок ендогенної інтоксикації, активності перекисного оксилення ліпідів та проникливості мембрани еритроцитів у хворих на залізодефіцитну анемію // Нове в гематол. та трансфузіол. – 2004. – вип. 1. – С. 69-75.

5. Антоняк Г., Бабич Н., Сологуб Л., Снітинский В. Роль йодотироніндейододиназ у механізмах дії тиреоїдних гормонів у клітинах тварин та людини // Український біохімічний ж. – 2002. – Т.74, № 1. – С. 5-18.

6. Антоняк Г.Л. Влияние тироксина и инсулина на процесс кроветворения у животных в неонатальном периоде развития // Цитология. – 1999. – Т. 41, №6. – С.512-515.

7. Антоняк Г.Л., Игнатенко Ю.В., Бабич Н.О., Снитинский В.В., Структура и функции рецепторов тиреоидных гормонов // Цитология и генетика. – 2000. – Т. 34, №5. – С. 67-80.

8. Арабули М.Б., Хецуриани Р.Г.Далакашвили И.М. Возрастные изменения физико-химических свойств эритроцитов // Мед. новости Грузии. – 2005. – №12 (129). – С. 113-117

9. Ахлямова А.А., Латыпова Л.Ф., Гарипова З.А., Гильманов А.Ж. Лабораторная оценка функционального состояния щитовидной железы, гипофиза и надпочечников у подростков с железодефицитной анемией // Клин. лаб. диагн. – 2004. - №9. – С. 73.

10.Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. –

М.: Медицина, 2002. – 752 с.

11. Бебешко В.Г., Бруслова К.М. Залізодефіцитні стани у підлітків // Укр. ж. гематол. та трансфузіол. – 2003. - №2. – С. 10-15.

12. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 400 с.

13. Богданова О.М., Пащенко И.Г. Сравнительная оценка эффективносты лечения железодефицитной анемии у больных пожилого и старческого возраста препаратами солевого железа и гидроксид-полимальтозного комплекса железа // Гематол. и трансфузиол. – 2004. – Т.49, №1. – С. 29-32.

14.Боднар П.М. Йододефіцитні розлади – актуальна медико-соціальна проблема // Лік. справа. – 2001. - №1. – С. 8-10.

15. Болезни щитовидной железы. Пер. с англ. / Под ред. Л.И. Бравермана. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.

16. Боровков Н.Н., Волкова С.А., Евдокимова Н.М. Болезни системы крови: механизмы развития, диагностические критерии и принципы терапии. – Нижний Новгород: НГМУ, 2002. – 144 с.

17.Боцюрко В.І., Орішко Я.А., Боцюрко Ю.В. Інформативність клінічних даних за активного виявлення хворих на гіпотиреоз // Ендокринологія. – 1998. – Т.3, №1. – С. 99-112.

18.Брызгалина С.М., Шимотюк Е.М., Айкина Т.П. и др. Тиреоидный статус при сочетанном действии техногенных и природных факторов // Мат. III Всероссийского тиреоидологического конгресса. – М., 2004. – С. 98.

19.Будиевский А.В., Грекова Т.И., Бурлачук В.Т. Синдром нетиреоидных заболеваний // Клиническая тиреоидология. – 2004. – Т.2, №1. – С. 5-9.

20. Васильев А.П. Определение индекса деформируемости эритроцитов // Лаб.дело. – 1991. - № 9. – С. 44-46.

21. Видиборець С.В. Діагностичне значення деяких показників показників плазми крові, які характеризують вторинні метаболічні

порушення при залізодефіцитній анемії, що обумовлена хронічними крововтратами на фоні виразкової хвороби // Укр. ж. гематол. та трансфузіол. – 2003. - №3. – С. 12-15.

22. Видиборець С.В. Залізодефіцитна анемія в клініці внутрішніх хвороб: метаболічні порушення та їх корекція: Автореф. дис. … докт.мед.наук. – К., 2004. – 38 с.

23. Видиборець С.В. Клінічне значення вмісту молекул середньої маси у сироватці крові хворих на залізодефіцитну анемію // Лік. справа. – 2002. - №1. – С. 60-63.

24. Видиборець С.В. Метаболізм заліза та методи діагностики його порушень. Сучасні принципи лікування залізодефіцитної анемії // Лік. справа. – 2001. – № 2. – С. 9-16.

25. Видиборець С.В. Патогенетичні механізми формування сидеропенічного синдрому у хворих на залізодефіцитну анемію // Ліки України. – 2000. - №3. – С. 58-60.

26. Видиборець С.В. Трансферин: клінічне значення та лабораторна діагностика порушень // Лаб. діагностика. – 2000. - №2. – С.30-33.

27. Видиборець С.В. Феритин: клінічне значення та лабораторна діагностика порушень // Лаб. діагностика. – 2000. - №1. – С.16-19.

28.Волдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. – СПб.: Питер, 2001. – 416 с.

29. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. – М.:Ньюдиамед, 2001. – 168 с.

30. Вуд М., Банн П. Секреты гематологии и онкологии / Пер. с англ. – М.: Бином; СПб: Невский диалект, 2001. – 560 с.

31. Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Колесник І.В. Залізодефіцитна анемія: Навч. посіб. – К.: Науковий світ, 2001. – 132 с.

32.Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Нетяженко В.З., Харченко Н.В., Бабак О.Я. Залізодефіцитна анемія: захворювання, яке потребує подальшого вивчення // Здоров’я України. – 2001. - № 9. – С. 18-19.

33. Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Сивак Л.А., Пясецька Н.М. Анемії. – К.: Три крапки, 2005. – 312 с.

34. Гайдукова С.Н., Выдыборец С.В. Железодефицитная анемия // Ліки України. – 2004. - № 7-8. – С. 33-36.

35. Гематологія і трансфузіологія / Під ред. проф. Гайдукової С.М. – К.: ВПЦ “Три крапки”, 2001. – 752 с.

36. Гемопоэз, гормоны, эволюция / Новицкий В.В., Козлов Ю.А., Лаврова В.С. и др. – Новосибирск: Наука, 1997. – 432 с.

37. Герасимов Г.А. Лабораторные методы в диагностике заболеваний щитовидной железы // Клин. лаб. диагностика. – 1998. - №6. – С. 25-34.

38. Гистология / Под ред. Ю.А. Афанасьева, Н.А. Юриной. – М.: Медицина, 2001. – 744 с.

39.Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

40.Глушко Н.Л., Видиборець С.В., Карнабеда О.А. Використання вітчизняного препарату Гемоферон у лікуванні залізодефіцитних станів // Укр. мед. часопис. – 2005. - № 6 (50). – С. 70-73.

41. Гусева С.А. Анемии, связанные с нарушением метаболизма железа // Укр. ж. гематол. та трансфузіол. – 2002. – № 2. – С. 52-59.

42. Гусева С.А. Железодефицитная анемия // Лік. та діагност. – 2000. - №2. – С. 25-32.

43. Гусева С.А., Гончаров Я.П. Анемии. – К.: Логос, 2004. – 408 с.

44. Данилова Е. Железодефицитные анемии у детей и подростков. Постгеморрагические железодефицитные анемии у детей и их лечение актиферином // Ліки України. – 2000. - №7-8. – с.28-31.

45. Дворецкий Л. И., Заспа Е. А., Литвицкий П. Ф. Свободнорадикальные процессы у больных с железодефицитной анемией на фоне лечения препаратами железа // Тер. арх. – 2006. - №1. – С. 52-57.

46. Дворецкий Л.И. Алгоритмы диагностики и лечения анемий // Рус. мед. ж. – 2003. – Т.11, №8. – С. 27-33.

47. Дворецкий Л.И. Гипохромные анемии // Consilium Med. – 2001. – . №9 – С. 443.

48. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: Медицина, 2000. – 624 с.

49. Диагностика заболеваний щитовидной железы / Под ред. А.П. Калинина. – М.: Медицина, 2005. - 192 с.

50. Доломатов С.И., Пишак В.П., Слипенюк Т.С., Мещишен И.Ф. Способность эритроцитов депонировать тиреоидные гормоны: регуляторная роль физико-химических факторов in vitro // Вопр. мед. хим. – 1999. - №6. – 23-27.

51.Ендокринологія / за ред. Боднара П.М. – К.: Здоров’я, 2002. – 512 с.

52. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції / М.Ю.Коломоєць, М.В.Шаплавський, Г.І.Мардар, Т.Я.Чурсіна // За ред. проф. М.Ю.Коломойця. – Чернівці: Буковинська державна медична академія, 1998. – 240 с.

53. Заболотская Н.В., Грушина Л.В., Рабочих А.В. Изменения структуры и васкуляризации щитовидной железы у больных с острой и хронической анемией // Ультразвук. диагност. – 1998. - №4. – С. 28-31.

54. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Ч.1. Основы общей патофизиологии.- СПб.: ЭЛБИ-Спецлит., 1999. – 624 с.

55. Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Доломатов С.И. Влияние физико-химических факторов in vitro на гормондепонирующую способность эритроцитов человека // Пробл. эндокринол. – 2001. – Т.47, №5. – С. 41-43.

56.Зубаренко О.В., Гурієнко К.О., Лотиш Н.Г. Стан перекисного окислення ліпідів і ферментів антиоксидантного захисту при залізодефіцитній анемії у дітей // Одеський мед. ж. – 2005. - №5 (91). – С. 61-63.

57.Иржак Л.И. Состав и функции крови // Соросовский образов. ж. – 2001. – Т. 7, №2. – С. 11-23.

58. Йододефіцитні захворювання: Навчальний посібник / В.І. Паньків. – Чернівці: БДМА, 2001. – 100 с.

59. Казьмин В.Д. Болезни щитовидной железы. Диагностика, профилактика, лечение. – М.: Феникс, 2002. – 224 с.

60. Калашникова С.Н. Морфофункциональные особенности гистоструктуры щитовидной железы // Бук. мед. вісн. – 2003. – Т.7, №2. – С. 147-149.

61. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринол. – 2001. – Т.47,№5. – С.38-44.

62.Касаткина Э.П. Актуальные вопросы тиреоидологии // Рос. мед. вести. – 2001. - №1. – С. 46-51.

63.Касаткина Э.П. Диффузный нетоксический зоб // Пробл. эндокринол. – 2001. – Т. 47, №4. – С. 3-7.

64. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы: Пер. с англ. – СПб.: Невский диалект, 2001. – 336 с.

65.Клиническая эндокринология / под ред. Н.Т. Старковой. – СПб.: Питер, 2002. – 615 с.

66. Ковалева Л. Железодефицитная анемия // Врач. – 2001. - №12. – С. 4-9.

67. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Шмаров Д.А. Клетки крови – современные технологии их анализа. – М.: Триада-Фарм, 2002. – 200 с.

68. Колмаков В.Н., Радченко В.Г. Значение определения проницаемости эритроцитарных мембран в диагностике хронических заболеваний печени // Терапевт. архив. – 1982. – №2. – С.59-62.

69. Конторщикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии: Учеб. пособие. – Н. Новгород, 2000. – 24 с.

70. Крюкова М.Г., Куликова М.М., Белова Е.Е. Тиреоидные нарушения у детей при анемическом синдроме различного генеза в регионе зобной эндемии // Пробл. гематол. – 1999. - №3. – С. 18-22.

71.Курята А.В., Саид Р.Р. Щербаченко П.Т. Эффективность

применения препарата Гемоферон у больных железодефицитной анемией // Укр. мед. часопис. – 2005. - № 4 (48). – С. 70-73.

72. Кучербаев А.А., Мамбетова Ч.А., Жекшенова А.А. Поверхностная архитектоника эритроцитов при железодефицитной анемии // Нове в гематол. та трансфузіол. – 2005. – вип. 5. – С. 140-145.

73. Кушнир И.Э. Железодефицитные состояния в гастроэнтерологии: диагностика и подходы к терапии // Суч. гастроентерол. – 2002. - №4. – С.5-9.

74. Лановенко І.І., Дударев В.П., Невгад А.П. Деякі механізми регуляції дихальної функції крові при залізодефіцитних анеміях // Фізіол. ж. – 1997. – Т. 43, № 3-4. – С. 64-70.

75.Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2001. – 408 с.

76. Левина А.А., Цветаева Н.В., Колошейникова Т.И. Клинические, биохимические и социальные аспекты железодефицитной анемии // Гематол. и трансфузиол. – 2001. – Т. 46, №3. – С. 51-55.

77. Лейкок Дж.Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии: Пер. с англ. — М.: Медицина, 2000. — 504 с.

78. Лидин Р.А., Молочко В.А., Кудряшова З.А. Номенклатура неорганических веществ. – М.: КолосС, 2006. – 96 с.

79. МакДермотт М.Т. Секреты эндокринологии: Учебное пособие / Пер. с англ. – СПб.: Невский диалект, 2001. – 464 с.

80. Мардар Г.І. Вплив гіпоксії на еритроцитарне депо катехоламінів// Фзіол. ж. – 1998. – Т. 44, № 1-2. – С. 37-40.

81. Мариотти С. Нормальная физиология гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и ее связь с другими эндокринными железами и нервной системой // Клин. тиреоидол. – 2005. - № 24. – С. 204-222.

82. Матюшичев В.Б., Шамратова В.Г. Изменение показателей тромбоцитов периферической крови при железодефицитной анемии // Гематол. и трансфузиол. – 2005. – Т. 50, №2. – С. 29-32.

83.Международный опыт изучения заболеваний щитовидной железы (по материалам журнала «Thyroid International») / перевод, комментарии и редакция Фадеева В.В. – М.: РКИ СевероПресс, 2004. – 296 с.

84. Мельниченко Г.А. Алгоритмы диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы // Рус. мед. журнал. – 2002. – Т. 10, № 7. – С. 12-16.

85. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз: проблемы лечения // Врач. – 2002. - №7. – С. 41-43.

86. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике: Пер. с англ./ Под ред. Б.Д. Вайнтрауба – М.: Медицина, 2003. — 496 с.

87.Моргунова Т., Фадеев В., Мельниченко Г. Диагностика и лечение гипотиреоза // Врач. – 2004. - №3. – С.26-27.

88. Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Заместительная терапия гипотиреоза препаратами тиреоидных гормонов // Проблемы эндокринологии. – 2005. - №1. – С.53-56.

89. Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Регуляция гомеостаза железа // Гематол. и трансфузиол. – 2003. – Т. 48, №1. – С. 36-39.

90. Назаров К.Д., Отамуродов А.Н., Бугланов А.А. Метод количественного анализа железа в сыворотке крови – регламентные и действительные значения этого показателя // Ж. теорет. и клин. мед. – 2001. - №4. – С. 85-87.

91. Олейник В.А. Гипотиреоз: патология, о которой нужно помнить // Therapia. – 2006. - №2. – С. 14-18.

92.Олійник В.А. Класифікація захворювань щитоподібної залози // Ендокринологія. – 2001. – Т.6, №1. – С.124-127.

93.Олійник В.А. Патологія щитоподібної залози в Україні (епідеміологія і регіональні особливості) // Ж. практ. лікаря. – 2001. - №2. – С. 5-7.

94.Основы клинической гематологии // под ред. Радченко В.Г. – СПб.: Диалект, 2003. – 304 с.

95. Паращук Ю.С., Шкарбут Ю.Е., Основные принципы организации биомедицинских исследований с использованием лабораторных животных // Теоретична і експериментальна медицина. – 2002. - №2,- С. 36-39.

96.Перехрестенко П.М., Ісакова Л.М., Третяк Н.М. Лекції з гематології. – К.: Норапрінт, 2005. – 128 с.

97. Песоцкая Л.А. О некоторых патогенетических аспектах железодефицитных анемий // Нове в гематол. та трансфузіол. – 2004. – вип. 1. – С. 109-115.

98. Петунина Н.А. Использование препаратов гормонов щитовидной железы в клинической практике. – М.: ИнтелТек, 2003. – 169 с.

99. Петухов В.И., Быкова Е.Я. Дефицит железа и селена и демографический кризис в России и Латвии // Гематол. и трансфузиол. – 2001. – Т. 46, №6. – С. 18-22.

100. Петухов В.И., Быкова Е.Я., Бондаре Д.К. Сывороточный ферритин в диагностике железодефицитных состояний // Гематол. и трансфузиол. – 2003. – Т. 48, №2. – С. 36-41.

101. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Ковалева Л.Г. Лабораторно-клиническая диагностика. – М.: МИА, 2004. – 173 с.

102. Попович Ю.Ю. Изменение метаболизма глюкозы в эритроцитах больных железодефицитной анемией пожилого и старческого возраста // Нове в гематол. та трансфузіол. – 2006. – вип. 4. – С. 180-184.

103. Потемкин В.В. Эндемический и простой нетоксический зоб // Рос. мед. ж. – 2001. - №6. – С. 47-48.

104. Проворотов В.М., Грекова Т.И., Будневский А.В. Тиреоидные гормоны и нетиреоидная патология // Росс. мед. ж. – 2002. - №5. – С. 30-33.

105. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

106. Ройтман Е.В. Биореология. Клиническая гемореология. Основные понятия, показатели, оборудование (лекция) // Клин. лаб. диагност. – 2001. -

№5. – С. 25-33.

107. Романюк А.М., Карпенко Л.І., Морфологічні особливості структурних змін щитовидної залози при різних видах її патології // Вісник Сумського державн. університету. – 2003. - №9. – С. 54-56.

108. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 3 / Под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 416 с.

109. Сабельникова Е. А., Парфенов А. И., Крумс Л. М. Целиакия как причина железодефицитной анемии // Тер. арх. – 2006. - №2. – С. 57-60.

110. Сараева Н.О., Загородняя А.Н., Пономарёва А.А. Значение функционального состояния щитовидной железы и надпочечников в развитии анемии у больных гемобластозами // Гематол. и трансфузиол. – 2005. – Т. 50, №5. – С. 9-13.

111. Саралидзе Т.Г. Шеклашвили М.Ш., Габуния Ф.Г. Эритропоэз и функциональная активность имуннокомпетентных клеток при железодефицитных состояниях // Нове в гематол. та трансфузіол. – 2004. – вип. 1. – С. 116-120.

112. Сафуанова Г. Ш., Никуличева В. И., Бакиров А.Б. Комплексная оценка состояния иммунной системы и ряда цитокинов у больных железодефицитной анемией // Клин. лаб. диагн. – 2004. - №1. – С. 24-35.

113. Сафуанова Г.Ш., Морозова А.А., Хуснутдинова Э.К. Клинико-генетические исследования при железодефицитной анемии // Гематол. и трансфузиол. – 2003. – Т. 48, №5. – С. 22-24.

114. Сафуанова Г.Ш., Никуличева В.И., Тимашева А.А. Некоторые подходы к повышению качества лечения пациентов с железодефицитной анемией // Гематол. и трансфузиол. – 2003. – Т. 48, №5. – С. 25-27.

115. Свидеренко Н.Ю. Функциональная анатомия щитовидной железы // Врач. – 2002. - №7. – С. 21-23.

116. Сербенко А.Г., Хоминская З.Б., Ецко Л.А. Железодефицитная анемия у беременных: фето-плацентарный комплекс и нейроэндокринная адаптация. – Кишинёв: Universul, 2001. – 226 с.

117. Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Метод. пособие / под ред. Г.А. Мельниченко. – М., 2003. – 112 с.

118. Смирнова Л.А. Железодефицитная анемия в практике терапевта // Медицина. – 2004. - №1. – С. 29-31.

119. Справочник по гематологии / Под ред. А.Ф. Романовой. – Ростов н/Д.: Феникс, 2000. – 384 с.

120. Стандарти в гематології / За ред. Виговської Я.І., Новака В.Л. – Львів: ПП “Кварт”, 2002. – 165 с.

121. Старкова Н.Т. Структурные изменения щитовидной железы // Пробл. эндокринол. – 2002. – Т. 48, №1. – С. 4-6.

122. Сторожок С.А., Санников А.Г., Захаров Ю.М. Молекулярная структура мембран эритроцитов и их механические свойства. – Тюмень: ТГУ, 1997. – 140 с.

123. Суржикова Г. С., Клочкова-Абельянц С. А. Нарушения иммунного статуса при железодефицитных состояниях и их лекарственная коррекция // Клин. лаб. диагн. – 2005. - №9. – С. 41-42.

124. Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф. М. Синдром эутиреоидной патологии (Euthyroid sicksyndrome) // Пробл. эндокринол. – 2001. - №. 6 – С.34-36.

125. Тарасова И.С., Чернов В.М., Красильникова М.В. Железодефицитные состояния у подростков: частотные характеристики, клинические проявления и возможные причины // Гематол. и трансфузиол. – 2006. – Т. 51, №3. – С. 32-37.

126. Тимофєєв В.В. Патогенетичне та клінічне обґрунтування відновлювального лікування цирозів печінки, які перебігають з анемічним синдромом у хворих різного віку: Автореф. дис. … канд.мед.наук. – Ів.-Франківськ, 1997. – 17 с.

127. Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М., Юшков П.В. Функциональная автономия щитовидной железы // Рос. мед. ж. – 2006. - №1. – С. 44-46.

128. Тупикина Е.Б., Степанов С.А., Богомолова Н.В., Амирова Н.М. Морфофункциональная характеристика клеточных и тканевых компонентов щитовидной железы при ее патологии // Арх. патол. – 2000. - №1. – С. 24-30.

129. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз (руководство для врачей). – М.: РКИ “Северопресс”, 2002. – 262 с.

130. Федорова З.Д., Бессмельцев С.С., Котовщикова М.А. Методы исследования агрегации, вязкости и деформируемости эритроцитов: метод.рекомендации Ленинград. НИИ гематол. и переливания крови. – Л., 1989. – 13 с.

131. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. – СПб.: СОТИС, 2002. – 288 с.

132. Чернов В.М., Тарасова И.С. Румянцев А.Г. Применение внутримышечных препаратов железа в клинической практике // Гематол. и трансфузиол. – 2004. – Т. 49, №3. – С. 21-29.

133. Чорноброва О.І. Анемія, зумовлена поєднанням дефіциту заліза та вітаміну B_{12}: оцінка морфологічних аномалій клітин периферійної крові // Нове в гематол. та трансфузіол. – 2005. – вип. 5. – С. 180-185.

134. Чуприненко Л.М., Мингалева Н.В., Славинский А.А. Миелопероксидаза в нейтрофилах крови при железодефицитной анемии: компьютерный анализ клеточного изображения // Клин. лаб. диагн. – 2004. - №9. – С. 44-45.

135. Шамов И.А., Моллаева Н.Р. Состояние микроциркуляции при железодефицитной анемии // Гематол. и трансфузиол. – 2005. – Т. 50, №2. – С. 33-36.

136. Шамов И.А., Моллаева Н.Р. Состояние реологии крови при железодефицитных анемиях // Нове в гематол. та трансфузіол. – 2005. – вип. 5. – С. 180-185.

137. Шиффман Ф.Д. Патофизиология крови / Пер. с англ. –СПб.: Невский диалект, 2000 – 446 с.

138. Шкляев А.Е., Корепанов А.М., Никитин Е.Н. Функциональное

состояние эритроцитов при железодефицитной анемии // Нове в гематол. та трансфузіол. – 2006. – вип. 4. – С. 198-203.

139. Шурхина Е. С., Нестеренко В. М., Колодей С. В., Цветаева Н. В., Лисовская И. Л., Атауллаханов Ф. И. Деформируемость и плотность эритроцитов при микроцитарных гипохромных анемиях // Клин. лаб. диагн. – 2004. - №9. – С. 45-46.

140. Щербинина С.П., Романова Е.А., Левина А.А. Диагностическое значение показателей метаболизма железа в клинической практике // Гематол. и трансфузиол. – 2005. – Т. 50, №5. – С. 23-28.

141. Эндокринология. Пер. с англ. / Под ред. Н. Лавина. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.

142. Abboud S., Haile D. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 19906–19912.

143. Agudelo G.M., Cardona O.L., Posada M. et al. Prevalence of iron-deficiency anemia in schoolchildren and adolescents, Medellin, Colombia, 1999 // Rev. Panam. Salud. Publica. – 2003. – Vol .13(6). – P. 376-386.

144. Akarsu S., Kilic M., Yilmaz E. et al. Frequency of hypoferritinemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in outpatients // Acta Haematol. – 2006. Vol. 116(1). – P. 46-50.

145. Anderson G.J., Frazer D.M., McKie A.T. et al. The ceruloplasmin homolog hephaestin and the control of intestinal iron absorption // Blood Cells Mol. Dis. – 2002. – Vol. 29(3). – P. 367-375.

146. Andrews N.C. Iron homeostasis: Insights from genetics and animal models // Nat. Rev. Genet. – 2000. – Vol. 1. – P. 208–217.

147. Angelin-Duclos C., Domenget C., Kolbus A. Thyroid hormone T3 acting through the thyroid hormone alpha receptor is necessary for implementation of erythropoiesis in the neonatal spleen environment in the mouse // Development. – 2005. – Vol. 132(5). – P. 925-934.

148. Antonijevic N, Nesovic M, Trbojevic B. et al. Anemia in

hypothyroidism // Med. Pregl. – 1999. – Vol. 52, N 3-5. – P. 136-144.

149. Arthur J.R., Beckett G.J. Thyroid function // Br. Med. Bull. – 1999. – Vol. 55(3). – P. 658-668.

150. Azizi F., Mirmiran P., Sheikholeslam R. et al. The relation between serum ferritin and goiter, urinary iodine and thyroid hormone concentration // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 2002. – Vol. 72(5). – P. 296-299.

151. Baskurt O.K., Levi E., Temizer A. et al. In vitro effects of thyroxine on the mechanical properties of erythrocytes. / // Life Sci. – 1990. – Vol. 46(20). – P. 1471-1477.

152. Bauer A., Mikulits W., Lagger G. et al. The thyroid hormone receptor functions as a ligand-operated developmental switch between proliferation and differentiation of erythroid progenitors // The EMBO Journ. –1998. – Vol. 17. – P. 4291-4303.

153. Beard J., Tobin B., Green W. Evidence for thyroid hormone deficiency in iron-deficient anemic rats // J. Nutr. – 1989. – Vol. 119(5). – P. 772-778.

154. Beard J.L. Neuroendocrine alterations in iron deficiency // Prog. Food. Nutr. Sci. – 1990. –Vol. 14(1). – P. 45-82.

155. Beard J.L., Borel M.J., Derr J. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia // Am. J. Clin. Nutr. – 1990. – Vol.52 (5). – P. 813-819.

156. Beard J.L., Brigham D.E., Kelley S.K. et al. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats // J. Nutr. – 1998. – Vol. 128(8). – P. 1401-1408

157. Beard J.L., Chen Q., Connor J. et al. Altered monoamine metabolism in caudate-putamen of iron-deficient rats // Pharmacol. Biochem. Behav. – 1994. – Vol. 48(3). – P. 621-624.

158. Beard J.L., Dawson H., Pinero D.J. Iron metabolism: a comprehensive review // Nutr. Rev. – 1996. – Vol. 54(10). – P. 295-317.

159. Beard J.L., Tobin B.W., Smith S.M. Effects of iron repletion and

correction of anemia on norepinephrine turnover and thyroid metabolism in iron deficiency // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1990. – Vol. 193(4). – P. 306-312.

160. Beaumont C. Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer // Med. Sci. – 2004. – Vol. 20(1). – P. 68-72.

161. Bernard R., Zheng L., Liu W. et al. Fibroblast growth factor receptors as molecular targets in thyroid carcinoma // Endocrinology. – 2005. – Vol. 146(3). – P. 1145-1153.

162. Beutler E., Lichtman M.A., Coller B.S. Williams Hematology. 6th ed. – NY.: McGraw-Hill Book Co., 2001. – 854 p.

163. Bianco A.C. et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases // Endocrine Reviews – 2002. – Vol. 23(1). – P. 38-89.

164. Bilezekian J.P., Loeb J.N. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on the α- and β-adrenergic receptor system and adrenergic responsiveness // Endocr. Rev. – 1983. – Vol. 4. – P. 378-388.

165. Boelaert K., Franklyn J.A. Thyroid hormone in health and disease // J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 187(1). P. 1-15.

166. Bregengaard C., Kirkegaard C., Faber J. et al. Concentrations of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, 3,3',5'-triiodothyronine, 3,3'-diiodothyronine, and 3',5'-diiodothyronine in human red blood cells // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1989. – Vol. 49(4). – P. 329-336.

167. Brines M., Grasso G., Fiordaliso F. et al. Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and common β-subunit heteroreceptor // PNAS. – 2004 – Vol. 101 (41). – P. 14907-14912.

168. Broberg C.S., Bax B.E., Okonko D.O. et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48(2). – P. 356-365.

169. Brzezinska-Slebodzinska E. Influence of hypothyroidism on lipid peroxidation, erythrocyte resistance and antioxidant plasma properties in rabbits //

Acta Vet. Hung. – 2003. – Vol. 51(3). – P. 343-351.

170. Caron M.G., Lefkowitz R.J. Cateholamine receptors: structure, function and regulation // Recent. Prog. Horm. Res. – 1993. – Vol.48. – P.277-290.

171. Choi J.W., Pai S.H., Kim S.K. et al. Iron deficiency anemia increases nitric oxide production in healthy adolescents // Ann. Hematol. – 2002. – Vol. 81(1). – P.1-6.

172. Christofides A., Schauer C., Zlotkin S.H. Iron deficiency and anemia prevalence and associated etiologic risk factors in First Nations and Inuit communities in Northern Ontario and Nunavut // Can. J. Public Health. – 2005. – Vol. 96(4). – P. 304-307.

173. Cicha I., Suzuki Y., Tateishi N. et al. Changes of RBC aggregation in oxygenation-deoxygenation: pH dependency and cell morphology // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – Vol. 284(6). – P. 2335-2342.

174. Conrad M.E., Umbreit J.N. Pathways of iron absorption // Blood Cells Mol. Dis. – 2002. – Vol. 29(3). – P. 336-355.

175. Corrêa V M, Moreira D.G., Rosenthal D. Thyroid function and aging: gender-related differences // J. Endocrinol. – 2001. – Vol. 171. – P.193-198.

176. De Groot L. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 151-164.

177. De Paz R., Canales M., Hernandez F. Iron deficiency anemia // Med. Clin. – 2006. – Vol. 127(3). P. 100-113.

178. Deicher R., Horl W.H. New insights into the regulation of iron homeostasis // Eur. J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 36(5). – P. 301-309.

179. Demers L.M., Spenser C.A. Практические рекомендации по лабораторному исследованию функции щитовидной железы // Пробл. эндокринол. – 2001. – Т.50. - №4. – С. 30-39.

180. Deshpande U.R., Nadkarni G.D. Relation between thyroid status and ferritin metabolism in rats // Thyroidology. – 1992. – Vol. 4(3). – P. 93-97.

181. Dilek M., Akpolat T., Cengiz K. Hypothyroidism as a cause of resistance to erythropoietin // Nephron. – 2002. – Vol. 92. – P. 248-252.

182. Discher D.E., Carl P. New insights into red cell network structure, elasticity, and spectrin unfolding // Cell. Mol. Biol. Lett. – 2001. – Vol. 6(3). – P. 593-606.

183. Dobbe J.G., Hardeman M.R., Streekstra G.J. et al. Analyzing red blood cell-deformability distributions // Blood Cells Mol. Dis. – 2002. – Vol. 28(3). – P. 373-384.

184. Dong F., Zhang X., Culver B. et al. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration // Clin. Sci. – 2005. – Vol. 109(3). P. 277-286.

185. Donovan A., Brownlie A., Zhou Y. et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter // Nature. – 2000. – Vol. 403. – P. 776–781.

186. Dremier S., Coulonval K., Perpete S. et al. The role of cyclic AMP and its effect on protein kinase A in the mitogenic action of thyrotropin on the thyroid cell // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 968. – P. 106-121.

187. Duntas L.H., Papanastasiou L., Mantzou E. et al. Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 1999. – Vol. 107(6). – P. 356-360.

188. Eftekhari M.H., Simondon K.B. Effects of administration of iron, iodine and simultaneous iron-plus-iodine on the thyroid hormone profile in iron-deficient adolescent Iranian girls // Eur. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 60(4). – P. 545-52.

189. Egberto G. de Moura; Carmen C. Pazos de Moura. Regulação da síntese e secreção de tireotrofina // Arq. Bras. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 48(1). – P.19-31.

190. Engin A., Altan N., Isik E. Erythrocyte glutathione levels in lithium-induced hypothyroidism // Drugs R. D. – 2005. – Vol. 6(1). – P. 35-40.

191. Erikson K.M., Jones B.C., Beard J.L. Iron deficiency alters dopamine

transporter functioning in rat striatum // J. Nutr. – 2000. – Vol. 130. – P. 2831-2837.

192. Erikson K.M., Jones B.C., Hess E.J. et al. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2001. – Vol. 69(3-4). – P. 409-418.

193. Fanjul A.N., Farias R.N. Molecular interconversion of cold-sensitive cytosolic 3,3’,5-tri-iodo-L-thyronine-binding proteins from human erythrocytes: effect of cold, heat and pH treatments // Biochem. J. – 1993. – Vol. 290. – P. 579-582.

194. Fleming R.E., Bacon B.R. Orchestration of iron homeostasis // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352(17). – P. 1741-1744.

195. Francon J., Osty J., Chantoux F., Erythrocyte-associated triiodothyronine in the rat: a source of hormone for target cells // Acta Endocrinol. – 1990. – Vol. 122(3). – P. 341-348.

196. Friesema E. C. H., Ganguly S., Abdalla A. et al. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter // J. Biol. Chem. – 2003. –Vol. 278(41). – P. 40128-40135.

197. Friesema E.C.H., R. Docter, Moerings E.P. et al. Thyroid hormone transport by the heterodimeric human system l-amino acid transporter // Endocrinology. – 2001. – Vol. 142(10). – P. 4339-4348.

198. Gaël N., Chauvet C., Viatte L. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 110. – P. 1037–1044.

199. Galton V., Germain D., Whittemore S. Cellular uptake of cells 3,5,3’-triiodothyronine and thyroxine by red blood and thymus cells // Endocrinology. – 1996. – Vol. 118. – P. 1918-1923.

200. Ganz T. Hepcidin – a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages // Best Pract. Res. Clin. Haematol. – 2005. – Vol. 18(2). – P.171-182.

201. Ganz T. Hepcidin: a key regulator of iron metabolism and mediator of

anemia of inflammation // Blood. – 2003. – Vol. 102. – P. 783–788

202. Gerasimov G. IDD in Eastern Europe and Central Asia // IDD Newsletter. – 2002. Vol. 18(3). – P. 33–36.

203. Gerhard G.S., Kaufmann E.J., Wang X. et al. Genetic differences in hepatic lipid peroxidation potential and iron levels in mice // Mech. Ageing Dev. – 2002. – Vol. 123(2-3). – P.167-176.

204. Gonzalez O, Gonzalez E, Sanchez C. et al. Effect of exercise on erythrocyte beta-adrenergic receptors and plasma concentrations of catecholamines and thyroid hormones in Thoroughbred horses // Equine Vet. J. – 1998. – Vol. 30(1). – P. 72-78.

205. Gropper S.S., Kerr S., Barksdale J.M. Non-anemic iron deficiency, oral iron supplementation, and oxidative damage in college-aged females // J. Nutr. Biochem. – 2003. – Vol. 14(7). P. 409-415.

206. Grosbois B., Decaux O., Cador B. et al. Human iron deficiency // Bull. Acad. Natl. Med. – 2005. – Vol. 189(8). – P. 1649-1663.

207. Gruenheid S., Canonne-Hergaux F., Gauthier S. et al. The iron transport protein NRAMP2 is an integral membrane glycoprotein that colocalizes with transferrin in recycling endosomes // J. Exp. Med. – 1999. Vol. 189. – P. 831-841.

208. Gururaj N., Sivapathasundharam B., Sumathy N. Cytological findings in iron deficiency anemia // Indian J. Dent. Res. – 2004. – Vol. 15(4). – P.126-128.

209. Gut P., Grennan J.F, Sullivan A. et al. Recombinant human thyroid peroxidase produced in insect cells has similar properties to native human thyroid peroxidase // Thyroid. – 2000. – Vol. 10(7). – P. 543-550.

210. Hennemann G., Docter R., Friesema E.C.H. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability // Endocrine Rev. – 2001. – Vol. 22 (4). – P. 451-476.

211. Hess S.Y., Zimmermann M.B. The effect of micronutrient deficiencies on iodine nutrition and thyroid metabolism // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 2004. – Vol. 74(2). – P. 103-115.

212. Hess S.Y., Zimmermann M.B., Adou P. et al. Treatment of iron deficiency in goitrous children improves the efficacy of iodized salt in Cote d'Ivoire // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol.75(4). – P. 743-748.

213. Hess S.Y., Zimmermann M.B., Arnold M. et al. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats / // J. Nutr. – 2002. – Vol. 132(7). – P. 1951-1955.

214. Hininger-Favier I., Hercberg S. Iron deficiency in France: prevalence and prevention // Bull. Acad. Natl. – 2005. – Vol. 189(8). – P. 1623-1630.

215. Histology: a text and atlas / Ross M.H., Kaye G.I., Wojciech P. – 4th ed.: Lippincont Williams&Wilkins, 2002. – 875 p.

216. Horga J.F., Gisbert J., De Agustin J.C. et al. A beta-2-adrenergic receptor activates adenylate cyclase in human erythrocyte membranes at physiological calcium plasma concentrations // Blood Cells Mol. Dis. – 2000. – Vol. 26(3). – P. 223-228.

217. Horiguchi H., Oguma E., Kayama F. The effects of iron deficiency on estradiol-induced suppression of erythropoietin induction in rats: implications of pregnancy-related anemia // Blood. – 2005. – Vol. 106(1). – P. 67-74.

218. Hu R., Wei M., Ding X. Changes in brain monoamine neurotransmitter in iron deficiency nonanemic rats // Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih. – 1996. – Vol. 30(6). – P. 351-353.

219. Huang Y, Liu D, Sun S. Mechanism of free radicals on the molecular fluidity and chemical structure of the red cell membrane damage // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2000. – Vol. 23(2-4). – P. 287-290.

220. Hubert N., Hentze M.W. Previously uncharacterized isoforms of divalent metal transporter (DMT)-1: Implications for regulation and cellular function // PNAS. – 2002. – Vol. 99(19). – P. 12345-12350.

221. Iolascon A., Perrotta S., Stewart G.W. Red blood cell membrane defects // Rev. Clin. Exp. Hematol. – 2003. – Vol. 7(1). – P. 22-56.

222. Isler M., Delibas N., Guclu M. et al. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase in erythrocytes of patients with iron deficiency anemia:

effects of different treatment modalities // Croat. Med. J. – 2002. – Vol. 43(1). – P. 16-19.

223. Iron deficiency anemia. Assessment, prevention and control. A guide for program managers. – Geneva: WHO, 2001. – 114 p.

224. Jagger J.E., Ellis C.G., Sibbald W.J., Eichelbronner O. Measurement temperature plays a pivotal role in the distribution of erythrocyte deformability // Biorheology. – 2001. – Vol. 38(5-6). – P. 439-348.

225. Kališová-Stárková L., Fišar Z., Paclt I. et al. Red blood cell triiodothyronine uptake as membrane parameter of depression // Physiol. Res. – 2006. – Vol. 55. – P. 195-204.

226. Kanjaksha G. Non haematological effects of iron deficiency – a perspective // Ind. J. Med. Sci. – 2006. – Vol. 60(1). – P. 30-37.

227. Kamp D., Sieberg T., Haest C.W. Inhibition and stimulation of phospholipid scrambling activity. Consequences for lipid asymmetry, echinocytosis, and microvesiculation of erythrocytes // Biochemistry. – 2001. – Vol. 40(31). – P. 9438-9446.

228. Ke Y., Ho K., Du J. et al. Role of soluble ceruloplasmin in iron uptake by midbrain and hippocampus neurons // J. Cell Biochem. – 2006. – Vol. 98(4). – P. 912-919.

229. Khaled S., Brun J.F., Wagner A. Increased blood viscosity in iron-depleted elite athletes // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 1998. – Vol. 18(4). – P. 309-318.

230. Koldkjaer P., Taylor E.W., Glass M.L. et al. Adrenergic receptors, Na+/H+ exchange and volume regulation in lungfish erythrocytes // J. Comp. Physiol. – 2002. – Vol. 172(1). – P. 87-93.

231. Koumanov K.S., Wolf C., Quinn P.J. Lipid composition of RBC membrane domains // Subcell. Biochem. – 2004. – Vol. 37. – P. 153-163.

232. Koury M.J., Ponka P. New insights into erythropoiesis: the role of folate, vitamine B12 and iron // Annu. Rev. Nutr. – 2004. – Vol. 24. – P. 105-131.

233. Kurniawan Y.A., Muslimatun S., Achadi E.L. et al. Anaemia and iron

deficiency anaemia among young adolescent girls from the periurban coastal area of Indonesia // Asia Pac. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 15(3). – P. 350-356.

234. Kuzman D., Svetina S., Waugh R. Elastic properties of the red blood cell membrane that determine echinocyte deformability // Eur. Biophys. J. – 2004. – Vol. 33(1). – P. 1-15.

235. Landahl G., Adolfsson P., Borjesson M. et al. Iron deficiency and anemia: a common problem in female elite soccer players // Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab. – 2005. - Vol. 43(2). – P.45-49.

236. Lee P., Peng H., Gelbart T. et al. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6 // PNAS. – 2005. – Vol. 102 (6). – P. 1906-1910.

237. Leedman P. J., Stein A. R., Chin W.W. et al. Thyroid hormone modulates the interaction between iron regulatory proteins and the ferritin mRNA iron-responsive element // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 12017-12023.

238. Lewinski A., Pawlikowski M., Cardinali D.P. Thyroid growth-stimulating and growth-inhibiting factors // Biol. Signals. – 1993. – Vol. 2(6). – P. 313-351.

239. Liles A.M., Harrell K. Common thyroid disorders. A review of therapies // Adv. Nurse Pract. – 2006. – Vol. 14(1). – P. 29-32.

240. Logan C.M., Yates J.M., Stewart R.M. et al. Investigation and management of iron deficiency anaemia in general practice: a cluster randomised controlled trial of a simple management prompt // Postgrad. Med. J. – 2002. – Vol. 78. – P. 533-537.

241. Mariotti S. Thyroid function and aging: do serum 3,5,3’-triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone concentrations give the Janus response? // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90(12). – P. 6403-6409.

242. Marques F., Bicho M.P. Activation of a NADH dehydrogenase in the human erythrocyte by beta-adrenergic agonists: possible involvement of a G protein in enzyme activation // Biol. Signals. – 1997. – Vol. 6(2). – P. 52-61.

243. Masini-Repiso A.M., Bonaterra M., Spitale L. et al. Ultrastructural

localization of thyroid peroxidase, hydrogen peroxide-generating sites, and monoamine oxidase in benign and malignant thyroid diseases // Hum. Pathol. – 2004. – Vol. 35(4). – P. 436-346.

244. McCord J.M. Iron, free radicals, and oxidative injury // J. Nutr. – 2004. – Vol. 134(11). – P. 3171-3172.

245. McKie A.T., Marciani P., Rolfs A. et al. A novel duodenal iron-regulated transporter (IREG1), implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation // Mol. Cell. – 2000. – Vol. 5. – P. 299–309.

246. Mezosi E., Szabo J., Nagy E.V et al. Nongenomic effect of thyroid hormone on free-radical production in human polymorphonuclear leukocytes // J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 185(1). P. 121-129.

247. Milman N. Iron and pregnancy – a delicate balance // Ann. Hematol. – 2006. – Vol. 85(9). – P. 559-565.

248. Miret S., Simpson R.J., McKie A.T. Physiology and molecular biology of dietary iron absorption // Ann. Rev. Nutr. – 2003. – Vol. 23. – P. 283-301.

249. Moriarty P.M., Picciano M.F., Beard J.L. et al. Classical selenium-dependent glutathione peroxidase expression is decreased secondary to iron deficiency in rats // J. Nutr. – 1995. –Vol. 125(2). – P. 293-301.

250. Naghii M.R., Fouladi A.I. Correct assessment of iron depletion and iron deficiency anemia // Nutr. Health. – 2006. – Vol. 18(2). – P. 133-139.

251. Nelson C., Erikson K., Pinero D.J. In vivo dopamine metabolism is altered in iron-deficient anemic rats // J. Nutr. – 1997. – Vol. 127(12). – P. 2282-2288.

252. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113 (9). – P. 1271-1276.

253. Nicolini G., Balzan S., Colzani R. et al. Erythrocyte Na+/K+-ATPase is increased in subjects with subclinical hypothyroidism // Clin. Endocrinol. – 2004. – Vol. 60 (6). – P. 705-710.

254. Patiroglu T., Dogan P. Iron deficiency anemia and catecholamine metabolism // Indian. Pediatr. – 1991. – Vol. 28 (1). – P. 51-56.

255. Patton S.M., Pinero D.J., Surguladze N. et al. Subcellular localization of iron regulatory proteins to Golgi and ER membranes // J. Cell Sci. – 2005. – Vol. 118(19). – P. 4365-4373.

256. Paul A., Insel M.D. Adrenergic receptors – evolving concepts and clinical implications // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334(9). – P. 580-585.

257. Pedraza P.E., Obregon M.J., Escobar-Morreale H.F. et al. Mechanisms of adaptation to iodine deficiency in rats: thyroid status is tissue specific. Its relevance for man // Endocrinology. – 2006. – Vol. 147(5). – P. 2098-2108.

258. Peeters R.P., S. van der Geyten, Wouters P.J. et al. Tissue thyroid hormone levels in critical illness // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90(12). – P. 6498 - 6507.

259. Petrak J., Vyoral D. Hephaestin – a ferroxidase of cellular iron export // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2005. – Vol. 37(6). – P.1173-1178.

260. Pignatti E., Mascheroni L., Sabelli M. et al. Ferroportin is a monomer in vivo in mice // Blood Cells Mol. Dis. – 2006. – Vol. 36(1). – P. 26-32.

261. Pizzagalli F., Hagenbuch B., Stieger B. et al. Identification of a novel human organic anion transporting polypeptide as a high affinity thyroxine transporter // Mol. Endocrinol. – 2002. Vol. 16(10). – P. 2283-2296.

262. Plasenzotti R., Stoiber B., Posch M. et al. Red blood cell deformability and aggregation behaviour in different animal species // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2004. – Vol. 31(2). – P. 105-111.

263. Proteins of Iron Metabolism / Edited by Ugo Testa. – Fla.: CRC Press, 2002. – 559 p.

264. Ranganathan S., Karmarkar M.G. Estimation of iodine in salt fortified with iodine & iron // Indian J. Med. Res. – 2006. – Vol. 123. – P. 531-540.

265. Rao R., Tkac I., Townsend E.L. et al. Perinatal iron deficiency alters the neurochemical profile of the developing rat hippocampus // J. Nutr. – 2003. –

Vol. 133(10). – P. 3215-3221.

266. Reinhart W.H. The influence of iron deficiency on erythrocyte deformability // Br. J. Haematol. – 1992. – Vol. 80(4). – P. 550-555.

267. Ruf J., Carayon P. Structural and functional aspects of thyroid peroxidase // Arch. Biochem. Biophys. – 2006. – Vol. 445(2). – P. 269-277.

268. Rufer A., Criblez D., Wuillemin W.A. Iron-deficiency anemia and gastrointestinal bleeding // Ther. Umsch. – 2006. – Vol. 63(5). – P. 339-343.

269. Rushton D.H., Dover R., Sainsbury A.W. et al. Why should women have lower reference limits for haemoglobin and ferritin concentrations than men? // BMJ. – 2001. – Vol. 322 – P. 1355-1357.

270. Sainteny F., Larras-Regard E., Frindel E. Thyroid hormones induce hemopoietic pluripotent stem cell differentiation toward erythropoiesis through the production of pluripoietin-like factors // Exp. Cell. Res. – 1990. – Vol. 18 (1). – P. 174-176.

271. Sandler B., Webb P., Apriletti J.W. et al. Thyroxine-thyroid hormone receptor interactions // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279(53). – P. 55801-55808.

272. Schaefer R., Gasche C., Huch R. Рекомендации по лечению железодефицитной анемии // // Гематол. и трансфузиол. – 2004. – Т. 49, №4. - С. 40-47.

273. Schauf B., Becker S., Abele H. et al. Effect of magnesium on red blood cell deformability in pregnancy // Hypertens. Pregnancy. – 2005. – Vol. 24(1). – P. 17-27.

274. Schumann K., Brennan K., Weiss M. et al. Rat duodenal IRP1 activity and iron absorption in iron deficiency and after HO perfusion // Eur. J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 34(4). – P. 275-282.

275. Schumm-Draeger P.M. Sodium/iodide symporter (NIS) and cytokines // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2001. – Vol. 109(1). – P. 32-34.

276. Schwarz S., Haest C.W., Deuticke B. Extensive electroporation abolishes experimentally induced shape transformations of erythrocytes: a consequence of phospholipid symmetrization? // Biochim. Biophys. Acta. – 1999.

– Vol. 1421(2). – P. 361-379.

277. Sharma N., Laftah A.H., Brookes M.J. et al. A role for tumor necrosis factor α in human small bowel iron transport // Biochem. J. – 2005. – Vol. 390. – P. 437–446.

278. Shimada N. and Yamauchi K. Characteristics of 3,5,3'-triiodothyronine (T3)-uptake system of tadpole red blood cells: effect of endocrine-disrupting chemicals on cellular T3 response // J. Endocrinol. – 2004. – Vol. 183(3). – P. 627-637.

279. Sinclair L.M., Hinton P.S. Prevalence of iron deficiency with and without anemia in recreationally active men and women // J. Am. Diet. Assoc. – 2005. – Vol. 105 (6). – P. 975-978.

280. Solnick J.V., Franceschi F., Roccarina D. et al. Extragastric manifestations of helicobacter pylori infection – other helicobacter species // Helicobacter. – 2006. – Vol. 11(l). – P. 46-51.

281. Sprague R.S., Ellsworth M.L., Stephenson A.H. et al. Participation of cAMP in a signal-transduction pathway relating erythrocyte deformation to ATP release // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2001. – Vol. 281(4). – P. 1158-1164.

282. Squire C.R. Methods for the investigation of thyroid function // Methods Mol. Biol. – 2006. – Vol. 324. – P. 91-108.

283. Sullivan P.S., McDonald T.P. Thyroxine suppresses thrombocytopoiesis and stimulates erythropoiesis in mice // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1992. – Vol. 201, N 3. – P. 271-277.

284. Sumida Y., Kanemasa K., Yamaoka Y. et al. Influence of Helicobacter pylori infection on iron accumulation in hepatitis C // Liver Int. – 2006. – Vol. 26(7). – P. 827-833.

285. Sundquist J., Blas S.D., Hogan J.E. et al. The alpha 1-adrenergic receptor in human erythrocyte membranes mediates interaction in vitro of epinephrine and thyroid hormone at the membrane Ca(2+)-ATPase // Cell. Signal. – 1992. – Vol. 4, N 6. – P. 795-799.

286. Svetina S., Kuzman D., Waugh R.E. et al. The cooperative role of

membrane skeleton and bilayer in the mechanical behaviour of red blood cells // Bioelectrochemistry. – 2004. – Vol. 62(2). – P. 107-113.

287. Takakuwa Y. Insights into red cell membrane skeleton: its structure, function and pathophysiology // Rinsho Ketsueki. – 2004. – Vol. 45(2). – P. 101-117.

288. Takakuwa Y. Regulation of red cell membrane protein interactions: implications for red cell function // Curr. Opin. Hematol. – 2001. – Vol. 8(2). – P. 80-84.

289. Tannert C., Lux W. Spreding of red blood cell suspensions on paper as simple test of cell deformability // Acta biol. med. germ. – 1981. – 40, №6.- P.739-742.

290. Tazuke S.I. Hypoxia stimulates insulin-like growth factor binding protein 1 gene expression in HepG2 cells: a possible model for IGFBP-1 expression in fetal hypoxia // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 95. - P. 10188–10193.

291. Telen M.J. Red blood cell surface adhesion molecules: their possible roles in normal human physiology and disease // Semin. Hematol. – 2000. – Vol. 37(2). – P. 130-142.

292. Teucher B., Olivares M., Cori H. Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 2004. – Vol. 74(6). – P. 403-419.

293. Theil E.C. Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133(5). – P. 1549-1553.

294. Thomas C., Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency // Clin. Chem. – 2002. Vol. 48. – P. 1066–1076.

295. Toft A.D., Beckett G.J. Thyroid function tests and hypothyroidism // BMJ. – 2003. – Vol. 326. – P. 295-296.

296. Torti F.M., Torti S.V. Regulation of ferritin genes and protein // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 3505-3516.

297. Touret N., Furuya W., Forbes J., Gros P., Grinstein S. Dynamic traffic through the recycling compartment couples the metal transporter Nramp2 (DMT1) with the transferrin receptor // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 25548–25557.

298. Trost L.B., Bergfeld W.F., Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54(5). – P. 824-844.

299. Turner L.R., Premo D.A., Gibbs B.J. et al. Adaptations to iron deficiency: cardiac functional responsiveness to norepinephrine, arterial remodeling, and the effect of beta-blockade on cardiac hypertrophy // BMC Physiol. – 2002. – Vol. 2(1). – P. 24-28.

300. Tuvia S., Moses A., Gulayev N. et al. Beta-adrenergic agonists regulate cell membrane fluctuations of human erythrocytes // J. Physiol. – 1999. – Vol. 516 (3). – P. 781-792.

301. Vaya A., Simo M., Santaolaria M. Red blood cell deformability in iron deficiency anaemia // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2005. – Vol. 33(1). – P. 75-80.

302. Visser J. The elemental importance of sufficient iodine intake: a trace is not enough // Endocrinology. – 2006. – Vol. 147(5). – P. 2095-2097.

303. Weetman A.P. Autoimune thyroid disease: propagation and progression // Eur. J. Endocrinol. – 2003. – Vol. 148 (1). – P. 1-9.

304. Winter W.E., Signorino M.R. Molecular thyroidology // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2001. – Vol. 31. – P. 221-244.

305. Worwood M. Iron regulatory protein 1 and 2 in human monocytes, macrophages and duodenum: expression and regulation in hereditary hemochromatosis and iron deficiency // Haematologica. – 2006. – Vol. 91(3). – P.289-294.

306. Yen P.M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action // Physiol. Rev. – 2001. – Vol.81. – P. 1097-1142.

307. Zaharieva T.B., Abadia J. Iron deficiency enhances the levels of

ascorbate, glutathione, and related enzymes in sugar beet roots // Protoplasma. – 2003. – Vol. 221(3-4). – P. 269-275.

308. Zimmermann M., Adou P., Torresani T. et al. Iron supplementation in goitrous, iron-deficient children improves their response to oral iodized oil // Eur. J. Endocrinol. – 2000. – Vol. 142(3). – P.217-223.

309. Zimmermann M., Adou P., Torresani T., Zeder C. et al. Persistence of goiter despite oral iodine supplementation in goitrous children with iron deficiency anemia in Cote d'Ivoire // Am. J. Clin. Nutr. – 2000 – Vol. 71 (1). – P. 88-93.

310. Zimmermann M.B. Iron status influences the efficacy of iodine prophylaxis in goitrous children in Cote d'Ivoire // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 2002. – Vol. 72(1). – P. 19-25.

311. Zimmermann M.B., Kohrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health // Thyroid. – 2002. – Vol. 12(10). – P. 867-878.

312. Zimmermann M.B., Zeder C., Chaouki N. et al. Dual fortification of salt with iodine and microencapsulated iron: a randomized, double-blind, controlled trial in Moroccan schoolchildren // Am. J. Clin. Nutr. – 2003. – Vol. 77 (2). – P. 425-432.