

THE ROLE OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF BLOOD SERUM IN DEVELOPMENT OF ANEMIA IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AND CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Saraeva N.O.

Summary. The aim of the work was to study meaning of lipid peroxidation and antioxidant activity of blood serum in development of anemia in patients with multiple myeloma and chronic myeloid leukemia. 116 patients with multiple myeloma and chronic myeloid leukemia participated in the trial. In the work was study the hemoglobin level in dependent from lipid peroxidation and antioxidant activity of blood serum. Patients with multiple myeloma and chronic myeloid leukemia had increased lipid peroxidation independent from hemoglobin level. Important factor of development of anemia in multiple myeloma is de

creased antioxidant activity of blood serum. Patients with chronic myeloid leukemia with most decreased hemoglobin level had increased antioxidant activity of blood serum. There patients have other factors of development of anemia.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant activity of blood serum, anemia, multiple myeloma, chronic myeloid leukemia.

Адреса для листування:

Сараєва Наталя Орестовна
Іркутський державний медичний університет,
м. Іркутськ, а/с 49, 664003, Росія,
Тел.: (3952) 59-34-02; 38-53-50
E-mail: saraeva2002@mail.ru

Надійшла 02.02.2005

УДК: 616.155.194.8:616441-092

Коломоєць М. Ю., Ходоровський В. М.

Буковинський державний медичний
університет

Ключові слова: залізодефіцитна
анемія, щитоподібна залоза, вільні
тиреοїдні гормони

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІЙ АНЕМІЇ

Резюме. В статті наведені результати дослідження функціонального стану щитоподібної залози в хворих на залізодефіцитну анемію (ЗДА) та у щурів в умовах експериментального дефіциту заліза. Встановлено зниження секреторної активності щитоподібної залози при ЗДА, а також розглянуто механізми виникнення тиреоїдної гіпофункції, зумовленої дефіцитом заліза.

ВСТУП

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – це клініко-гематологічний синдром, в основі якого лежить порушення синтезу гемоглобіну внаслідок дефіциту заліза, який обумовлений тривалим від’ємним балансом цього мікроелемента в організмі [4]. ЗДА є найпоширенішим анемічним синдромом і складає близько 80% серед усіх анемії [2, 17]. ЗДА є актуальною проблемою охорони здоров’я та медичної науки, що пов’язано з широкою розповсюдженістю цього захворювання серед населення Земної кулі – більше 2 млрд. людей мають латентний дефіцит заліза або хворіють ЗДА [7, 16]. Враховуючи вищезазначене, ВООЗ поставило за мету здійснити загальне “гемоглобінове оздоровлення” населення Земної кулі, але ця проблема до цього часу остаточно не вирішена [5].

Вивченню причин виникнення та прогресування залізодефіцитних станів присвячено чимало робіт, оскільки залізо відіграє суттєву роль у забезпеченні нормального функціонування практично всіх біологічних систем, в т.ч. і ендокринної. Проте на сьогоднішній день остаточно нез’ясованим залишається вплив дефіциту заліза на щитоподібну залозу. Експериментальними дослідженнями встановлено, що у щурів в умовах залізодефіциту спостерігається зниження рівня загальних тиреоїдних гормонів у плазмі крові та порушення їхньої кінетики [10 – 13, 20]. Враховуючи вагому

роль тиреоїдних гормонів у регуляції метаболізму заліза [3, 18, 22], стимулювальний вплив цих біологічноактивних речовин на еритропоез [9, 19, 21], створюються передумови для формування “порочного кола” при ЗДА: дефіцит заліза → зниження рівня тиреоїдних гормонів → дефіцит заліза, анемія. У попередніх публікаціях нами сформульована гіпотеза ферозалежної тиреоїдної гіпофункції та формування “порочного кола” при ЗДА [6].

В процесі літературного пошуку нами не виявлено відомостей щодо рівня вільних тиреоїдних гормонів при ЗДА, а саме цей показник є найбільш об’єктивним тестом секреторної активності щитоподібної залози [8]. Тому для підтвердження припущення про формування ферозалежної гіпофункції щитоподібної залози нами було вирішено дослідити секреторну функцію цього ендокринного органу при ЗДА в умовах клініки та експерименту за допомогою визначення рівня вільних тиреоїдних гормонів.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити функціональний стан щитоподібної залози при залізодефіцитній анемії в клініці та умовах експерименту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 24 хворих на ЗДА (18 жінок та 6 чоловіків), які знаходились на стаціонарному ліку в гематологічному відділенні Лікарні швидкої медичної

ної допомоги м. Чернівці. Вік хворих на ЗДА коливався від 16 до 54 років. Середня тривалість захворювання складала $6,7 \pm 1,2$ роки. Діагноз ЗДА у досліджуваних осіб верифікували на підставі характерних клінічних ознак, гемограми та показників метаболізму заліза (зменшення вмісту заліза та феритину в плазмі крові, підвищення рівня загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки, зменшення відсотка насичення трансферину залізом). Контрольну групу 10 практично здорових осіб з нормальними лабораторними показниками. Кров для дослідження у хворих брали з ліктьової вени вранці, натще в об'ємі 8–10 мл. У якості стабілізатора використовували гепарин.

Експериментальні дослідження проведено на 20 білих статевозрілих щурах-самцях, з вихідною масою тіла 100–150 г. Тварини знаходилися на стандартному раціоні в приміщенні віварію при кімнатній температурі з вільним доступом до їжі та води. Тварини були розподілені на дві експериментальні групи: 1-ша група ($n=10$) – контрольна; 2-га група ($n=10$) – тварини із експериментальною ЗДА. Експериментальну ЗДА моделювали шляхом ексфузій крові з бічної вени хвоста у кількості 0,5 мл через кожні 4 доби, при загальній кількості ексфузій – 9. Ця методика була розроблена власним експериментальним шляхом. Дослідних тварин сакрифували шляхом декапітації під ефірним наркозом.

Вміст вільних тироксину (vT_4) та трийодтироніну (vT_3) плазми крові визначали імуноферментним методом з використанням наборів реагентів UC Free T4 EIA та UC Free T3 EIA (Eucardio Laboratory Inc., США) за допомогою аналізатора імуноферментних реакцій “УНИПЛАН” (Росія).

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалася за допомогою програми “STATISTICA 5.5”, для визначення вірогідності міжгрупової різниці використовували t-критерій Стьюдента (Student).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих результатів показав, що у хворих на ЗДА спостерігається зменшення вмісту вільного тироксину плазми крові на 40 % порівняно із групою практично здорових осіб ($p < 0,01$). У пацієнтів із ЗДА також визначається зменшення вмісту вільного трийодтироніну плазми крові на 19% порівняно із аналогічним показником контрольної групи, проте різниця є невірогідною ($p=0,152$). Відношення vT_3/vT_4 , що є показником конверсії тироксину в трийодтиронін, у хворих на ЗДА було на 33% вище ніж у практично здорових осіб (табл. 1).

Результати проведених гормональних досліджень дозволяють стверджувати про наявність істотних змін тиреоїдного гормоногенезу в умовах залізодефіциту. Про це свідчить вірогідне зменшення вмісту vT_4 в плазмі крові хворих на ЗДА порівняно із групою практично здорових осіб. Гіпотироксинемію у хворих на ЗДА, на нашу думку, спричиняє зниження активності йодидпероксидази (тиреоїдної пероксидази), яка є залізо-

Таблиця 1

Рівень вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові хворих на ЗДА та практично здорових осіб, ($M \pm SEM$)

Група	n	vT_4 , нг/л	vT_3 , пг/л	$(vT_3 \times 100)/vT_4$
Контрольна група	10	$1,373 \pm 0,032$	$2,280 \pm 0,07$	$16,71 \pm 0,71$
Хворі на ЗДА	24	$0,812 \pm 0,040$ *	$1,866 \pm 0,178$	$22,23 \pm 2,23$

* різниця вірогідна відносно контрольної групи ($p < 0,05$)

вмісним ферментом. Факт зниження активності йодидпероксидази при експериментальній ЗДА доведено в дослідженнях Hess S.Y. et al. (2002) [15]. Йодидпероксидаза [МКФ 1.11.1.8] 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 [8]. Логічно, що при зниженій активності йодидпероксидази, навіть при достатній концентрації йоду в крові, виникають передумови для порушення гормонсинтетичної функції щитоподібної залози. Тому стан, що супроводжується зменшенням активності йодидпероксидази можна розглядати, на нашу думку, як відносний дефіцит йоду, на відміну від абсолютного йододефіциту, причиною якого є зниження концентрації даного мікроелемента у крові. Нами припускається, що саме такий стан (відносний дефіцит йоду) спостерігається у хворих на ЗДА.

Необхідно зазначити, що дефіцит йодидпероксидази призводить насамперед до зменшення синтезу тироксину, адже єдиним джерелом T_4 є щитоподібна залоза. Трийодтиронін утворюється шляхом 5'-монодейодування зовнішнього фенольного кільця T_4 . Приблизно 80% загальної кількості T_3 утворюється в результаті дейодування T_4 в периферичних тканинах (головним чином в печінці та нирках), і тільки 20% секретується щитоподібною залозою [1, 14].

Як показують отримані результати, рівень vT_3 в плазмі крові хворих на ЗДА вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника практично здорових осіб, хоча був нижчим за контрольні величини (табл. 1). Такі зміни рівнів тиреоїдних гормонів можна обумовити підвищеною периферичною конверсією тироксину в трийодтиронін 5'-дейодиназним шляхом, про що свідчить зростання відношення vT_3/vT_4 у хворих на ЗДА. Як відомо, трийодтиронін є набагато активнішим за тироксин [8], і деякі науковці схильні розглядати T_4 як прогормон біологічно активного гормону T_3 [3]. Зважаючи на цей факт можна припустити, що навіть при зниженому вмісті vT_4 в умовах залізодефіциту умовно зберігається гормональне забезпечення тиреоїдзалежних процесів завдяки біологічним ефектам трийодтироніну. Виявлені зміни тиреоїдного гомеостазу можна розглядати як адаптивні у відповідь на зниження тироксинсинтетичної функції щитоподібної залози, обумовленої дефіцитом йодидпероксидази при ЗДА. Проте, враховуючи гіпотироксинемію в хворих на ЗДА, повноцінність тиреоїдного метаболізму при залізодефіциті не-

можлива, адже існує низка негеномних ефектів тиреоїдних гормонів, яка реалізується посередництвом лише тироксину [1]. До того ж, загально визнаною є тимчасовість адаптивних (компенсаторних) реакцій.

Зважаючи на те що, регіон, у якому ми проводили дослідження є ендемічним за йодною недостатністю, виявлені зміни тиреоїдного статусу у хворих на ЗДА важко обґрунтувати виключно дефіцитом заліза. Тому було вирішено спробувати відтворити ЗДА у щурів та визначити рівень вільних тиреоїдних гормонів на фоні достатнього споживання йоду дослідними тваринами. Методика експерименту викладена вище. З метою профілактики йодної недостатності у воду, яку споживали тварини, додавали 2 краплі 5% спиртового розчину йоду на 1000 мл.

Отримані результати показали, що у щурів з експериментальною ЗДА відмічається істотне зменшення рівня гемоглобіну та сироваткового заліза порівняно із групою контрольних тварин (табл. 2).

Крім того, у тварин дослідної групи спостерігалась більш низька рухова активність порівняно із групою інтактних тварин, знижена реакція на подразнення, тьмяність та скуйовдженість шерсті, більш світле забарвлення ризців.

Таблиця 2

Рівень гемоглобіну та сироваткового заліза контрольних тварин та тварин з експериментальною ЗДА, (M±SEM)

Група	n	Гемоглобін, г/л	Сироваткове залізо, мкмоль/л
Контрольна група	10	136,6±1,92	102,4±2,78 *
Тварини з ЗДА	10	1,460±0,133 *	10,79±0,61*

* різниця вірогідна відносно контрольної групи (p<0,05)

Визначення рівня вільних тиреоїдних гормонів у плазмі крові показало, що у щурів з експериментальною ЗДА виявляється вірогідне зниження рівня вільного тироксину – на 45% (p<0,01) порівняно з тваринами контрольної групи, та вільного трийодтироніну – на 35% (p<0,05). Індекс конверсії тиреоїдних гормонів був вищим на 20% порівняно з аналогічним показником інтактних тварин, проте різниця була невірогідною (p=0,078) (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень вільних тиреоїдних гормонів в плазмі крові контрольних тварин та тварин з експериментальною ЗДА, (M±SEM)

Група	n	vT ₄ , нг/л	vT ₃ , пг/л	(vT ₃ ×100)/vT ₄
Інтактні тварини	10	1,347±0,026	2,260±0,100	16,73±0,56
Тварини з ЗДА	10	0,740±0,052 *	1,460±0,133 *	19,91±1,61

* різниця вірогідна відносно контрольної групи (p<0,05)

Отримані результати експериментальних досліджень свідчать про схожість змін функціонального стану щитоподібної залози при ЗДА в клініці та експерименті. Так, в плазмі крові щурів з експериментальною

ЗДА спостерігається істотне зниження рівня вільних тиреоїдних гормонів. На відміну від хворих на ЗДА у щурів в умовах експериментального залізодефіциту визначається вірогідне зниження рівня вільного трийодтироніну та відсутність зміни відношення vT₃/vT₄. Такі показники тиреоїдного статусу вказують на виснаження компенсаторної інтенсифікації периферичної конверсії тиреоїдних гормонів, зумовленої зниженням тироксинсинтетичної функції щитоподібної залози в умовах залізодефіциту. Враховуючи зазначене, можна зробити висновок, про більш глибокі порушення тиреоїдного гомеостазу в щурів з експериментальним залізодефіцитом порівняно із хворими на ЗДА. Виявлене зниження секреторної функції щитоподібної залози в умовах експериментальної ЗДА дозволяє стверджувати, що саме дефіцит заліза є однією з суттєвих причин зниження рівня вільних тиреоїдних гормонів у хворих на ЗДА.

ВИСНОВОК

1. У хворих на ЗДА спостерігається зниження функціональної активності щитоподібної залози.

2. Ферозалежність гіпофункції щитоподібної залози в клінічних умовах підтверджується зниженням рівня вільних тиреоїдних гормонів у плазмі крові щурів з експериментальною ЗДА.

Перспектива подальших досліджень. Перспективним у даному напрямку є дослідження стану гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного комплексу при ЗДА, що сприятиме більш глибокому вивченню змін тиреоїдного гомеостазу в умовах залізодефіциту.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Болезни щитовидной железы*. Под ред. Л.И. Бравермана. М.: Медицина, 2000: 432 с.
2. *Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Колесник І.В.* Залізодефіцитна анемія: етіологія, патогенез, діагностика, лікування. К.: Науковий світ, 2001: 131 с.
3. *Гемопоз, гормони, еволюція* / Новицкий В.В., Козлов Ю.А., Лаврова В.С. и др. Новосибирск: Наука, 1997: 432 с.
4. *Гусева С.А.* Анемии, связанные с нарушением метаболизма железа. Укр. журн. гематології та трансфузіології 2002; 2 (2): 53-59.
5. *Видиборець С.В.* Метаболізм заліза та методи діагностики його порушень. Сучасні принципи лікування залізодефіцитної анемії. Лік. справа. Врач. дело 2001; 2: 9-16.
6. *Коломоєць М.Ю., Ходоровський В.М.* Гіпотеза ферозалежної тиреоїдної гіпофункції та формування "порочного кола" при залізодефіцитних анеміях. Бук. мед. вісник 2004; 8, №4: 145-148.
7. *Левина А.А., Цветаева Н.В., Колошейникова Т.И.* Клинические, биохимические и социальные аспекты железodefицитной анемии // Гематол. и трансфузиол. 2001; 46, №3: 51-55.
8. *Эндокринология*. Под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999: 1128 с.
9. *Bauer A., Mikulits W., Lagger G., Stengl 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; 17: 4291-4303.

10. Beard J., Tobin B., Green W. Evidence for thyroid hormone deficiency in iron-deficient anemic rats. *J. Nutr.* 1989; 119 (5): 772–778.
11. Beard J.L. Neuroendocrine alterations in iron deficiency. *Prog. Food. Nutr. Sci.* 1990; 14: 45–82.
12. Beard J.L., Borel M.J., Derr J. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 52: 813–819.
13. Beard J.L., Brigham D.E., Kelley S.K., Green M.H. Plasma Thyroid Hormone Kinetics Are Altered in Iron-Deficient Rats. *J. Nutr.* 1998; 128: 1401–1408.
14. Bianco A.C. et al. Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. *Endocrine Reviews* 2002; 23(1): 38–89
15. Hess S.Y., Zimmermann M.B., Arnold M., Langhans W. et al. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J. Nutr.* 2002; 132: 1951–1955.
16. Freire W.B. Strategies of the Pan American Health Organization/World Health Organization for the Control of Iron Deficiency in Latin America. *Nutrition Reviews* 1997; 55(6): 183–188.
17. Frewin R., Henson A., Provan D. Iron deficiency anaemia. *BMJ* 1997; 314: 360–363.
18. 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; 271: 12017–12023.
19. 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; 187: 174–176.
20. Smith S.M., Johnson P.E., Lukaski H.C. In vitro hepatic thyroid hormone deiodination in iron-deficient rats: effect of dietary fat. *Life Sci.* 1993; 53: 603–609.
21. Sullivan P.S., McDonald T.P. Thyroxine suppresses thrombocytopoiesis and stimulates erythropoiesis in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1992; 201: 271–277. 20.
22. Torti F. M., Torti S. V. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002; 99: 3505–3516.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Коломеец М. Ю., Ходоровский В. М.

Резюме. В статье изложены результаты изучения функционального состояния щитовидной железы у больных железodefицитной анемией и у крыс в условиях экспериментального дефицита железа. Установлено снижение секреторной активности щитовидной железы при железodefицитной анемии, а также рассмотрены механизмы возникновения тиреоидной гипofункции, обусловленной дефицитом железа.

Ключевые слова: железodefицитная анемия, щитовидная железа, свободные тиреоидные гормоны.

FUNCTIONAL STATE OF A THYROID GLAND AT THE IRON DEFICIENCY ANEMIA

Kolomojets M. Yu., Khodorovskiy V. M.

Summary. The results of studying of a functional condition of a thyroid gland at patients with iron deficiency anemia and at rats in conditions of experimental deficiency of iron are expounded in this article. Decrease of secretory activity of a thyroid gland is established at iron deficiency hypofunction, caused by deficiency of iron, are considered.

Key words: iron deficiency anemia, thyroid gland, free thyroid hormones.

Адреса для листування:

Коломеець Михайло Юрійович,
Буковинський державний медичний університет,
58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2,
Тел.: (0372) 58-58-40,
Ходоровський Володимир Михайлович,
Тел.: (037222) 6-92-19; (03722) 52-21-17.

Надійшла: 24.04.2005