

fold of #5

↑↑↑↑

**THE EFFECTS OF NATURALLY OCURRING ANTIOXIDANTS AND
IRON CHELATORS ON THE OXIDANT / ANTIOXIDANT BALANCE IN
THE ERYTHROCYTES AND LEUKOCYTES OF THALASSEMIA PATIENTS**

Korkina Ludmila¹, Deeva Irina¹,

Afanas'ev Iliia², Ostrachovitch Elena², and Afans'ev Igor³

¹Russian State Medical University, Moscow, Russia, ²Institute of Pharmacology,
Moscow, Russia; ³Vitamin Research Institute, Moscow, Russia

It is reported in a number of works that patients suffering from β -thalassemia are subjected to in vivo oxidative stress due to the excessive production of reactive oxygen species (ROS) by the reaction of abnormal hemoglobin with molecular oxygen. The crucial role of "free" iron ions bound to the membrane of β -thalassemia erythrocytes in the generation of hydroxyl radicals has also been shown. On these grounds, the application of iron chelators as essential part of the conventional therapy of iron-overload patients is thought to be relevant both in terms of iron removal from the body and accelerated discharge of ROS from these erythrocytes. To our knowledge, little is known about the capacity of circulating white blood cells (WBC) of patients with β -thalassemia to produce ROS or the effects of iron ions on WBC ROS-production and on its antioxidant enzymes. In this study, the erythrocytes of patients with β -thalassemia (major and intermedia) and of β -thalassemia gene carriers were found to produce more superoxide ions than the normal ones, either spontaneously or through induction by different quinones. This enhanced production of superoxide ion was stoichiometrically connected with methemoglobin formation and GSH oxidation. These three reactions were inhibited by iron chelators (Desferal and Deferipron) and by natural non-toxic antioxidants with chelating properties such as bioflavanoid rutin and Bio-Normalizer®, a functional food produced by the fermentation of papaya fruits. The ROS production by the WBC of β -thalassemic homo- and heterozygotes was markedly decreased in comparison with donor WBC. However, the sharp increase in the intracellular generation of ROS may have resulted from either an in vitro WBC incubation or the treatment of patients with iron chelators. Elevation in the level of intracellular ROS may be due to the activation of WBC NADPH-oxidase and a decrease of SOD and catalase activities in WBC acted upon by iron chelators. On the other hand, both the antioxidants rutin and Bio-Normalizer suppressed the excessive production of ROS in the WBC of thalassemia patients in a concentration-dependent manner. Both the iron chelators and the natural antioxidants studied substantially enhanced the total antioxidant capacity of the plasma of thalassemic patients. These

findings led us to suggest that a combination of iron chelators and antioxidants might be useful in protecting the erythrocytes and WBC of β -thalassemic patients against oxidative stress associated with genetic defect and iron chelation.

REALIZATION OF TREATMENT WITH DEFEOXAM IN TALASSEMIA MAJOR

Chang Lichun, Fan Yuhuan,

Department of Padiatrics, Redcross Hospital,

To No.1 Zhenhua Road, Shenzhen, Ghuandong, 518031 P.R.China

Object Deferoxam was used to treat thalassemia major with transfusion dependent iron-load, in order to avoid hematochromalosis. **Method** Deferoxam (Desferal, DFO) manufactured by Swiss was administered by intravenous injection, 30 ~50 mg/kg/day, 1 to 3 days continuously, to control serum ferroprotein under 1000mg/L. **Result** Six β -thalassemia majors with long-term blood transfusion (a half years to three years) were treated with DFO, all of them kept normal growth and development without abnormal function of liver and renal. **Conclusion** Iron is overload in the body of thalassemia major, who required regular blood transfusion, hematochromalosis can be caused in such patients without administering DFO or trial incorrectly, which effected the growth and development seriously. It is still considered that, what is best dose in primary patients and if it is suitable for the patients with hematochromalosis or splenomegaly, or other methods can be used, and some other index need to be monitored.

A SURVEY OF IRON STATUS IN THALASSEMIA

Youngrong Lai, Yu ying Lu, Guifang, et al

The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University,

Nanning, Guangxi, P.R.China 530021

Object To investigate the iron status in thalassemia patients in Guangxi.
Methods We studied 77 patients with β -thalassemia, 34 patients with hemoglobin H disease and 45 normal subjects. Serum ferritin (SF), free erythrocyte protpprophyrin

(FEP), serum iron (SI), total iron-binding capacity (TIBC) and hemoglobin (HB) were determined. **Result** The levels of SF in 65 patients with β -thalassemia heterozygous were not different with those in the normal subjects ($p>0.05$). Iron deficiency was

天然の抗酸化剤と鉄キレート剤が
サラミア患者の赤血球と白血球内の
酸化剤／抗酸化剤の均衡に及ぼす影響

Korkina Ludmila¹, Deeva Irina¹,
Afanas'ev Iliia², Ostrachovitch Elena², and Afans'ev Igor³

¹ロシア州医科大学（モスクワ）, ²薬理学研究所（モスクワ）;

³ビタミン研究所（モスクワ）

数々の研究によると、βサラセミア罹患患者は、異常ヘモグロビンが酸素分子との反応で、活性酸素種（ROS）を過剰に生成するため、*in vivo* の酸化ストレスに曝露されていた。ヒドロキシルラジカル発生時の、βサラセミア赤血球膜に結合する「遊離」鉄イオンの重大な役割もまた示された。これらの報告に基づき、鉄過剰負荷患者に従来治療に必須の要素として、鉄キレート剤を適用することは、鉄を体内から除去し赤血球からROS排出を加速する面から適切と思われる。我々の知るところ、βサラセミア患者の白血球が循環し、ROSを産生する能力や、白血球のROS生成と抗酸化酵素に及ぼす鉄イオンの影響はあまり分かってない。本研究では、βサラセミア（メジャー及びインターメディア）患者の赤血球とβサラセミア遺伝子の担体は、自発的に又は様々なキノンに誘発され、正常なものよりも多くのスーパーオキシドイオンを産生することが分かった。このように高められたスーパーオキシドイオンの産生は、科学量論的にメトヘモグロビン生成と還元型グルタチオンの酸化につながっていた。これら3つの反応は鉄キレート剤(Desferal and Deferipron)や、バイオフィラボノイドルチンそして発酵バパイヤから製造される機能的食品、バイオ・ノーマライザー®のような、キレート化の性質がある無毒の抗酸化剤により阻害された。ホモ又はヘテロ接合体のβサラセミア白血球によるROS産生は、白血球提供者と比べ、著しく減少した。しかしながら、ROSの細胞内発生の激増は、鉄キレート剤と*in vitro* の白血球をインキュベート、もしくは患者に処置した結果によるものかもしれない。細胞内ROSのレベル上昇は、白血球のNADPHオキシダーゼが活性化し、鉄キレート剤により白血球内のSODとカタラーゼの作用が減少したためかも知れない。一方、抗酸化剤であるルチンとバイオ・ノーマライザーはどちらも、濃度に依存して、サラセミア患者の白血球内ROSの過剰産生を抑制した。研究対象となった鉄キレート剤と天然の抗酸化剤は共に、サラセミア患者の血漿の総抗酸化能をかなり高めた。これらの所見から、鉄キレート剤と抗酸化剤の併用すれば、βサラセミア患者の赤血球と白血球を、遺伝子欠損と鉄のキレート化に関連する、酸化ストレスから守ることに有用であるかもしれないと示唆される。

サラセミアメジャーへのデフェロキサム処置の実現

Chang Lichun, Fan Yuhuan,

Department of Padiatrics, Redcross Hospital,

To No.1 Zhenhua Road, Shenzhen, Ghuandong, 518031 P.R.China

目的 ヘマトクロマロシスを防止するため、サラセミアメジャーを輸血依存型鉄負荷により処置する際に、デフェロキサムを用いた。 方法 スイス製のデフェロキサム (Desferal, DFO) を1~3日連続で30~50mg/kg/日を静注投与し、血清中の鉄蛋白を1000mg/L以下に抑えた。 結果 長期的に輸血をした6人のβサラセミアメジャー患者(生後半年から3年)に、DFOを投与し、その全員が肝・腎機能異常なく、正常に成長と発展を続けた。 結論 定期的に輸血を必要とした、サラセミアメジャー患者の体内で鉄は過剰負荷となり、DFOを投与しなかったり検査に誤りがあれば、この類の患者にヘマトクロマロシスが誘起される可能性があり、成長と発展に深刻な影響が及んだ。原発性患者の最適投与量はどれだけか、それがヘマトクロマロシス又はスプレノメガリーを併発している患者にとってふさわしいか、又は他の方法が使えるか、未だ考察中であり、その他の指標でモニターする必要がある。

サラセミアにおける鉄の状態の調査

Youngrong Lai, Yu ying Lu, Guifang, et al

The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University,

Nanning, Guangxi, P.R.China 530021

目的 Guanxiのサラセミア患者のイオン状態を研究すること。 方法 βサラセミア患者77人、ヘモグロビンH症患者34人、正常被験者45人を研究した。血清フェリチン(SF)、遊離赤血球プロトプロフィリン(FEP)、血清イオン(SI)、総鉄結合能(TIBC)、そしてヘモグロビン(HB)を定量した。 結果 ヘテロ接合体のβサラセミア患者65人のSFレベルは、正常被験者のそれと何ら変わりがなかった($p>0.05$)。鉄欠乏症は

