

# ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ЖЕЛЕЗА (III) ГИДРОКСИД ПОЛИМАЛЬТОЗАТ

УДК 615.03:616.155.194:618.2

Поступила 22.09.2010 г.



**В.Б. Кузин**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии;  
**Л.В. Ловцова**, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии;  
**А.Л. Барсук**, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии;  
**А.А. Ганенков**, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии;  
**И.Е. Окрут**, к.б.н., ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФПКВ

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

**Цель исследования** — изучение показателей перекисного окисления липидов и состояния эндотелия у беременных с железодефицитной анемией на фоне лечения препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат.

**Материалы и методы.** В исследование включено 66 беременных, в том числе 35 — с железодефицитной анемией и 31 — без клинических и лабораторных признаков дефицита железа. Беременные 1-й группы получали препарат железа (III) гидроксид полимальтозат (феррум лек) по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 30 суток. Беременные контрольной группы находились под наблюдением акушера-гинеколога. Исследовались показатели перекисного окисления липидов (содержание диеновых и триеновых конъюгатов, оснований Шиффа) методом спектрофотометрии, активность антиоксидантной системы методом индуцированной биохемилюминесценции. Показатели состояния эндотелия (уровень эндотелина (1—21) и активность фактора Виллебранда) определяли методом иммуноферментного анализа, содержание стабильных метаболитов оксида азота оценивали с помощью спектрофотометрического метода.

**Результаты.** В сыворотке крови беременных с железодефицитной анемией отмечаются более высокие исходные уровни всех изученных продуктов липопероксидации, а также активность антиоксидантной системы, содержание оксида азота и активность фактора Виллебранда по сравнению с беременными без признаков дефицита железа. Через 30 сут применения изучаемого препарата железа отмечается увеличение содержания диеновых конъюгатов и повышение активности антиоксидантной системы в сыворотке крови беременных с железодефицитной анемией. При этом существенного изменения показателей состояния эндотелия не выявлено.

**Заключение.** Учитывая необходимость длительного применения препаратов железа для лечения железодефицитной анемии, рекомендуется динамический контроль за показателями перекисного окисления липидов и состоянием эндотелия, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися дисфункцией эндотелия.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, препараты железа, перекисное окисление липидов, состояние эндотелия.

## English

### Alteration of the lipid peroxidation values and endothelium state in pregnant females with a ferroddeficient anemia at the background of treatment with a ferrum (III) hydroxide polymaltosate preparation

**V.B. Kuzin**, M.D., professor, head of a general and clinical pharmacology chair;  
**L.V. Lovtsova**, c.m.s., assistant professor of a general and clinical pharmacology chair;  
**A.L. Barsuk**, c.m.s., assistant professor of a general and clinical pharmacology chair;  
**A.A. Ganenkov**, post-graduate of a general and clinical pharmacology chair;

Для контактов: Ловцова Любовь Валерьевна, тел. раб. 8(831)436-54-01, тел. моб. +7 960-196-86-58; e-mail: farmnnov@mail.ru.

I.E. Okruth, c.b.s., assistant of the PhQIF clinical laboratory diagnosis chair

Nizhny Novgorod state medical academy, N. Novgorod

**Aim of investigation** is a study of the lipid peroxidation values and endothelium state in pregnant females with a ferroddeficient anemia at the background of treatment with a ferrum (III) hydroxide polymaltosate preparation.

**Materials and methods.** 66 pregnant females, including 35 ones with a ferroddeficient anemia and 31 — without the clinical and laboratory signs of a ferrum deficiency, are included into investigation. The pregnant females of the 1st group have been receiving a ferrum (III) hydroxide polymaltosate preparation (ferrum medicinal) by a tablet twice a day during 30 days. The pregnant females of a control group were observed by the obstetrician-gynecologist. The lipid peroxidation values (the dienic and trienic conjugate, Schiff's base content) were investigated with a spectrophotometry method, the antioxidant system activity — with a method of induced biochemiluminescence. The endothelium state values (the endothelin level (1—21) and the Willebrand's factor activity) were detected with a method of immunoenzymatic analysis, a content of the nitrogen oxide stable metabolites was assessed with a use of a spectrophotometric method.

**Results.** The higher initial levels of all the studied lipoperoxidation products as well as the antioxidant system activity, the nitrogen oxide content and the Willebrand's factor activity are marked in a blood serum of pregnant females with a ferroddeficient anemia compared to pregnant females without the ferrum deficiency signs. An increase of the dienic conjugate content and the antioxidant system activity in a blood serum of pregnant females with a ferroddeficient anemia is observed in 30 days of the ferrum studied preparation use. Besides, a substantial alteration of the endothelium state values is not revealed.

**Conclusion.** A dynamic control of the lipid peroxidation values and endothelium state, especially in patients with attendant diseases, accompanied by the endothelium dysfunction, is recommended considering a necessity of the ferrum preparation durative use for a ferroddeficient anemia treatment.

**Key words:** ferroddeficient anemia, ferrum preparations, lipid peroxidation, endothelium state.

Железодефицитная анемия (ЖДА) сопровождается гипоксией тканей, при которой нарушаются транспорт электронов по цепи тканевого дыхания, структура и функция митохондрий, вследствие чего активируется процесс свободно-радикального окисления. Энергозависимое нарушение работы АТФ-зависимого кальциевого насоса приводит к увеличению концентрации кальция в клетке, что вызывает активацию протеаз и фосфолипаз, а следовательно, и гидролиз мембран. Данные процессы усиливают продукцию активных форм кислорода в митохондриях [1].

Оксидативный стресс является самым универсальным механизмом повреждения эндотелия сосудов [2]. Механизм воздействия свободных радикалов на функцию эндотелия связывают прежде всего с ускорением инактивации оксида азота [3]. Кроме того, супероксид-анион, реагируя с оксидом азота, может привести к образованию токсичного пероксинитрита, вызывающего некроз и апоптоз клеток [4]. Имеются также данные о влиянии оксидативного стресса на функцию ядра клетки и синтез белковых молекул, в том числе эндотелина и NO-синтазы [5]. Окисленные липопротеины низкой плотности уменьшают синтез оксида азота и увеличивают синтез эндотелина-1 в эндотелии сосудов [6].

Доказано, что дефицит железа обуславливает не только количественные, но и качественные изменения в популяции эритроцитов. Более ригидные (вследствие потери пластичности мембраны) эритроциты создают вращательный эффект в потоке крови и увеличивают вероятность столкновения тромбоцитов друг с другом, а также с сосудистой стенкой, приводя к травматизации и нарушению функции эндотелия [7].

Вместе с тем известно, что неблагоприятным моментом является не только недостаток железа, но и его избыток, поскольку, являясь металлом с перемен-

ной валентностью, железо в ряде реакций (Фентона, Хабера—Вайса, Осипова) приводит к образованию активных форм кислорода и оказывает токсическое действие на функции печени, сердечно-сосудистой системы, нарушает гормональный статус, вызывает дисфункцию иммунной системы [8, 9].

В эксперименте показано, что передозировка препаратов железа приводит к отложению избыточного ферритина, в том числе и в эндотелиальных клетках, результатом чего может быть даже их гибель [10].

В связи с вышесказанным изучение влияния препаратов железа на процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояние эндотелия является актуальной задачей клинической фармакологии.

**Цель исследования** — изучение показателей перекисного окисления липидов и состояния эндотелия у беременных с железодефицитной анемией на фоне лечения препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены с использованием клинической базы ЦРБ Спасского района Нижегородской области и лабораторной базы Нижегородского областного клинического диагностического центра. Обследовано 189 беременных, из них в исследование включено 66, в том числе 35 — с ЖДА (1-я группа) и 31 — без клинических и лабораторных признаков дефицита железа (2-я, контрольная, группа).

Критерии включения беременных в исследование: срок беременности 12—36 нед; анемия железодефицитная легкой степени (уровень гемоглобина — 100—120 г/л; эритроциты — менее  $4,2 \cdot 10^{12}/л$ ; гипохромия эритроцитов; цветовой показатель — ниже 0,85; уровень сывороточного железа — ниже 12 мкмоль/л) [11]; уровень ферритина — менее 15 мкг/л. Критерии

исключения — сопутствующие заболевания (онкологические, эндокринные, системные, а также заболевания почек и сердечно-сосудистой системы, хронические инфекции, острая кровопотеря, гемолитическая анемия, наличие признаков активного воспалительного процесса, гестозы).

По возрасту и сроку беременности обследованные лица обеих групп были сопоставимы. В частности, средний возраст женщин 1-й группы составил  $25,26 \pm 0,77$  года, 2-й —  $25,58 \pm 1,16$  года; срок беременности — соответственно  $24,00 \pm 0,89$  и  $23,63 \pm 1,09$  нед.

Беременные с ЖДА получали препарат трехвалентного железа — железа (III) гидроксид полимальтозат (феррум лек, ф. Lek, Словения) по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 30 сут [11]. Беременные без признаков железодефицита (контрольная группа) находились под регулярным наблюдением акушера-гинеколога.

Активность процесса ПОЛ изучали с помощью метода индуцированной биохемиллюминесценции [12]. Для регистрации данных использовали биохемиллюминесцентный прибор БХЛ-07 (НИИ «Биоавтоматика», Н. Новгород), сопряженный с компьютером IBM PC/AT в диалоговом режиме. Результат распечатывали в унифицированной форме в виде хемиллюминограммы с расчетом показателя  $I_{max}/S$ , прямо пропорционального общей активности антиоксидантной системы, где  $I_{max}$  — максимальная интенсивность свечения,  $S$  — светосумма хемиллюминесценции за 30 с [13]. Интенсивность свободно-радикального окисления липидов оценивали по содержанию молекулярных продуктов ПОЛ — диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов, оснований Шиффа (ОШ) — методом спектрофотометрии на спек-

трофотометрах APEL PD 303 (Япония) и СФ 46 (Санкт-Петербург) [13].

Уровень эндотелина (1—21) и активность фактора Виллебранда (vWF) определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе Bio-Rad 680 (ф. Bio-Rad Laboratories, США). Содержание оксида азота (NO) оценивали по суммарной концентрации его стабильных метаболитов (нитратов и нитритов), измерение которых проводили с помощью спектрофотометра APEL PD 303 (Япония).

Биохимические показатели оценивали до начала лечения (I обследование) и через 30 сут (II обследование) терапии указанным препаратом железа беременных с ЖДА (или наблюдения за беременными контрольной группы). Объектом исследования являлась сыворотка крови.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием лицензионного статистического пакета STADIA 7.0/prof, оценивался уровень значимости различий между двумя выборками с помощью параметрических и непараметрических критериев [14]. Результаты представлялись в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — средняя арифметическая,  $m$  — стандартная ошибка средней арифметической.

**Результаты.** Исходное содержание всех изученных продуктов липопероксидации (ДК, ТК и ОШ), а также показатель  $I_{max}/S$  в сыворотке крови беременных с ЖДА (1-я группа) был выше, чем у беременных без признаков дефицита железа (2-я группа),  $p < 0,05$  по всем указанным показателям (табл. 1).

Через 30 сут лечения препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат установлено увеличение кон-

Таблица 1  
Динамика показателей перекисного окисления липидов ( $M \pm m$ )

Показатель	Этап исследования	Группы обследованных	
		1-я (n=35)	2-я (n=31)
Содержание ДК, усл. ед.	I обследование	$34,15 \pm 4,19$ $p_k < 0,05$	$21,13 \pm 2,15$
	II обследование	$52,90 \pm 4,94$ $p_{1;1-2} < 0,001$	$30,75 \pm 3,14$ $p_1 < 0,001$
Содержание ТК, усл. ед.	I обследование	$0,28 \pm 0,05$ $p_k < 0,05$	$0,19 \pm 0,02$
	II обследование	$0,25 \pm 0,05$ $p_1 < 0,05$	$0,15 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$
Содержание ОШ, усл. ед.	I обследование	$39,03 \pm 3,79$ $p_k < 0,05$	$32,09 \pm 2,55$
	II обследование	$35,13 \pm 3,44$ $p_{1;1-2} < 0,001$	$17,99 \pm 2,10$ $p_1 < 0,001$
$I_{max}/S$	I обследование	$0,11 \pm 0,01$ $p_k < 0,05$	$0,10 \pm 0,02$
	II обследование	$0,12 \pm 0,01$ $p_1 < 0,01$ ; $p_{1-2} < 0,001$	$0,09 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$

Примечание:  $p_k$  — уровень статистической значимости различий значений по сравнению с группой контроля;  $p_1$  — с результатами I обследования;  $p_{1-2}$  — между показателя в 1-й и 2-й группах.

центрации ДК относительно исходного уровня на  $18,75 \pm 2,22$  усл. ед. (54,90%), тогда как у пациентов контрольной группы аналогичный показатель составил  $9,62 \pm 1,79$  усл. ед. (45,53%). Кроме того, на фоне лечения выявлено снижение концентрации ТК в сыворотке крови относительно исходного уровня на  $0,03 \pm 0,006$  усл. ед. (10,71%), которое практически не отличалось от изменений аналогичного показателя в группе контроля (снижение на  $0,04 \pm 0,002$  усл. ед. (21,05%).

После курсового применения препарата железа (III) гидроксид полимальтозат зарегистрировано также статистически значимое снижение содержания ОШ по сравнению с результатами первого обследования на  $3,90 \pm 0,89$  усл. ед. (9,99%), в контрольной группе аналогичный показатель составил  $14,10 \pm 1,44$  усл. ед. (43,94%). Следовательно, снижение содержания ОШ на фоне изучаемого препарата железа было менее выраженным по сравнению с группой контроля, а концентрация указанного показателя при повторном обследовании пациентов, соответственно, статистически значимо более высокой (см. табл. 1).

В результате повторного исследования установлено повышение показателя  $I_{\max}/S$  относительно исходного уровня на фоне применения изучаемого препарата железа на  $0,010 \pm 0,001$  (9,09%), тогда как в контрольной группе, напротив, отмечалось его снижение на  $0,010 \pm 0,001$  (10,00%).

Результаты фоновое изучения показателей, характеризующих состояние эндотелия, показали, что содержание NO, а также активность vWF у беременных с ЖДА значительно превышают аналогичные показатели в группе контроля ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно). Уровень эндотелина (1—21) у данной категории пациентов также выше, однако статистически значимых различий по сравнению с группой контроля не выявлено (табл. 2).

Через 30 сут лечения препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат зарегистрирована тенденция к снижению концентрации NO в сыворотке крови беременных с ЖДА относительно исходного уровня, которая не

являлась статистически значимой. В контрольной группе выявлены аналогичные изменения указанного показателя. Установлено также незначительное снижение уровня эндотелина (1—21) по сравнению с исходным значением, тогда как у беременных контрольной группы его снижение было статистически значимым — на  $0,07 \pm 0,01$  фмоль/мл (18,42%;  $p < 0,001$ ).

На фоне лечения отмечалось также некоторое снижение активности vWF относительно исходных результатов. У беременных контрольной группы выявлено увеличение указанного показателя на  $19,03 \pm 3,23\%$  (см. табл. 2).

**Обсуждение.** Комплексный анализ полученных результатов свидетельствует о том, что в сыворотке крови беременных с ЖДА регистрируется более высокое исходное содержание ДК, ТК, а также ОШ по сравнению с беременными без клинических и лабораторных признаков железодефицита, что согласуется с данными литературы о повышении активности процесса ПОЛ у больных ЖДА [15].

Одновременно с увеличением концентрации продуктов перекисного метаболизма у беременных с ЖДА при проведении настоящих исследований выявлено также повышение активности антиоксидантной системы, о чем свидетельствует увеличение показателя  $I_{\max}/S$ , хотя в литературе имеются сведения о снижении активности указанной системы в условиях гипоксии [16]. По-видимому, такие изменения активности имеют стадийный характер в зависимости от степени тяжести анемии, и при ЖДА легкой степени повышение активности антиоксидантной системы следует рассматривать как проявление защитной реакции организма в ответ на увеличение интенсивности процесса свободно-радикального окисления.

При всем этом у указанной категории пациентов отмечаются более высокое исходное содержание NO, а также более высокая активность фактора Виллебранда по сравнению с показателями у беременных без признаков железодефицита. Учитывая широкий спектр биорегуляторных эффектов NO, в частности его вазо-

Таблица 2  
Динамика показателей состояния эндотелия (M±m)

Показатель	Этап исследования	Группы обследованных	
		1-я (n=35)	2-я (n=31)
Содержание оксида азота, мкмоль/л	I обследование	$179,80 \pm 7,87$ $p_x < 0,01$	$153,10 \pm 4,12$
	II обследование	$177,10 \pm 5,42$	$153,04 \pm 4,06$
Уровень эндотелина (1—21), фмоль/мл	I обследование	$0,53 \pm 0,03$	$0,38 \pm 0,05$
	II обследование	$0,47 \pm 0,09$	$0,31 \pm 0,05$ $p_1 < 0,001$
Активность фактора Виллебранда, %	I обследование	$91,57 \pm 5,61$ $p_x < 0,05$	$75,97 \pm 3,18$
	II обследование	$89,57 \pm 6,02$ $p_{1-2} < 0,001$	$95,00 \pm 5,57$ $p_1 < 0,001$

Примечание:  $p_x$  — уровень статистической значимости различий значений с группой контроля;  $p_1$  — с результатами I обследования;  $p_{1-2}$  — между показателями в 1-й и 2-й группах.

дилатирующие, антикоагулянтные и антиагрегантные свойства, способствующие улучшению микроциркуляции [17], можно предположить, что увеличение концентрации NO у беременных с ЖДА легкой степени является проявлением компенсаторной реакции, направленной на улучшение метаболизма тканей в условиях гипоксии. Увеличение активности фактора Виллебранда может рассматриваться как проявление его защитной функции, а также как следствие изменения активности эндокринной системы [18].

Препарат железа (III) гидроксид полимальтозат через 30 сут терапии увеличивает содержание ДК в сыворотке крови беременных с ЖДА, что свидетельствует об интенсификации процесса ПОЛ и накоплении первичных молекулярных продуктов липопероксидации. Аналогичные данные были получены Е.А. Петровой при исследовании показателей ПОЛ на фоне препарата железа (III) гидроксид полимальтозат у беременных с ЖДА в другом биологическом объекте (ротовой жидкости) [19]. Концентрация ТК при приеме изучаемого препарата железа снижается практически так же, как в группе контроля. Этот факт также согласуется с данными литературы, свидетельствующими о том, что при применении препарата железа (III) гидроксид полимальтозат концентрация вторичных молекулярных продуктов ПОЛ, в частности малонового диальдегида, снижается [20]. Обращает на себя внимание факт, что хотя у пациентов, принимавших изучаемый препарат железа, и регистрируется аналогичное группе контроля снижение содержания ОШ относительно исходного значения, в то же время это снижение менее выражено, а уровень изучаемого показателя, соответственно, более высокий по сравнению с контрольной группой. При этом антиоксидантная активность на фоне препарата железа (III) гидроксид полимальтозат через 30 сут терапии увеличивается в отличие от ее снижения в группе контроля.

Результаты исследования показателей, характеризующих состояние эндотелия, свидетельствуют о том, что препарат железа (III) гидроксид полимальтозат не оказывает существенного влияния на состояние эндотелия у беременных с ЖДА при применении его в течение 30 сут. Однако, учитывая, что фармакологическое действие препаратов трехвалентного железа проявляется в более поздние сроки по сравнению с препаратами двухвалентного железа в связи с особенностями их фармакокинетики (препараты трехвалентного железа первоначально накапливаются в ретикулоэндотелиальной системе [21]), а также принимая во внимание данные литературы о стадийности изменения активности процесса липопероксидации при применении препаратов железа [22], можно предположить, что активация процесса ПОЛ, зарегистрированная через 30 сут применения препарата железа (III) гидроксид полимальтозат, впоследствии может привести к изменению состояния эндотелия.

Полученные результаты позволяют обосновать вывод о необходимости динамического контроля за показателями ПОЛ и состоянием эндотелия в процессе применения препаратов железа, особенно у пациентов

с ЖДА и сопутствующими заболеваниями, в частности сердечно-сосудистой системы, при которых отмечается дисфункция эндотелия.

**Заключение.** Через 30 сут применения препарат железа (III) гидроксид полимальтозат интенсифицирует процесс ПОЛ, способствует накоплению первичных молекулярных продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов), а также увеличивает активность антиоксидантной системы в сыворотке крови беременных с железодефицитной анемией. На состояние эндотелия изучаемый препарат железа при применении его в течение указанного периода существенного влияния не оказывает. Однако, учитывая необходимость длительного (в течение нескольких месяцев) применения препаратов железа для лечения железодефицитной анемии, следует рекомендовать динамический контроль за показателями ПОЛ и состоянием эндотелия, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися дисфункцией эндотелия.

## Литература

1. *Евсеева М.А., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Шабанов П.Д.* Механизмы развития острой гипоксии и пути ее фармакологической коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2008; 1: 2—24.
2. *Саенко Ю.В., Шутов А.М.* Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек (Сообщение II. Клинические аспекты оксидативного стресса). Нефрол и диализ 2004; 6(2): 138—144.
3. *Thomas S.R., Schulz E., Keaney J.F.Jr.* Hydrogen peroxide restrains endothelium-derived nitric oxide bioactivity — role for iron-dependent oxidative stress. Free Radic Biol Med 2006 Aug 15; 41(4): 681—688.
4. *Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L.* Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol Rev 2007; 87(1): 315—424.
5. *Provost C., Choufani F., Avedanian L., Bkaily G., Gobeil F., Jacques D.* Nitric oxide and reactive oxygen species in the nucleus revisited. Can J Physiol Pharmacol 2010 Mar; 88(3): 296—304.
6. *Sakurai K., Sawamura T.* Stress and vascular responses: endothelial dysfunction via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: close relationships with oxidative stress. J Pharmacol Sci 2003; 91(3): 182—186.
7. *Кистенев Б.А., Максимова М.Ю., Лагутин А.В.* Ишемический инсульт у больного, страдающего железодефицитной анемией. Атмосфера. Нервные болезни 2007; 2: 27—31.
8. *Dimitrov J.D., Vassilev T.L., Andre S. et al.* Functional variability of antibodies upon oxidative processes. Autoimmun Rev 2008; 7(7): 574—578.
9. *Weinberg E.D.* Iron out of balance: a risk factor for acute and chronic diseases. Hemoglobin 2008; 32(1—2): 117—122.
10. *Braumann A., Wulfhekel U., Nielsen P., Balkenhol B., Dülmann J.* Pattern of iron storage in the rat heart following

- iron overloading with trimethylhexanoyl-ferrocene. *Acta Anat (Basel)*. 1994; 150(1): 45—54.
11. Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия. М: Ньюдиамед; 2005; 76 с.
  12. Кузьмина Е.Н., Нелюбин А.С., Щенникова М.К. Применение индуцированной ХЛ для оценок свободнорадикальных реакций в биологических субстратах. В кн.: Биохимия и биофизика микробиологов. Горький; 1983; с. 41—48.
  13. Контрощикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии. Н. Новгород; 2000; 24 с.
  14. Кулаичев А.П. Методы и средства комплексного анализа данных. М: ФОРУМ ИНФРА-М; 2006; 512 с.
  15. Литвицкий П.Ф., Дворецкий А.И., Заспа Е.А., Болевич С.Б. Свободнорадикальные процессы у больных железодефицитной анемией. *Клиническая патофизиология* 2006; 1: 10—14.
  16. Маркиянова С.С. Эффекты производных янтарной кислоты при комбинированном катехоламиновом повреждении сердца в эксперименте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск; 2008.
  17. Артюшкова Е.Б. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции препаратами с различными механизмами действия (экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Старая Купавна; 2009.
  18. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Современные представления о физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга. *Український хіміотерапевтичний журнал* 2008; 1—2(22): 22—28.
  19. Петрова Е.А. Влияние препаратов ионного и неионного железа на состояние иммунитета и показатели перекисного окисления липидов полости рта у беременных с железодефицитной анемией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск; 2009.
  20. Заспа Е.А. Свободнорадикальные процессы у больных железодефицитной анемией на фоне лечения препаратами железа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2006.
  21. Granger S. Have liposomes, will travel. *Dairy Industries International* 1999; 64(10): 29.
  22. Айвазян Г.Г. Влияние комбинированного применения препаратов железа с антиоксидантами на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови экспериментальных животных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск; 2009.