

ОРГАНОТРОПНОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ВВЕДЕНИИ ПРЕПАРАТА ДВУХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

УДК 615.03:557.178:616.001.6

Поступила 12.10.2010 г.



Л.В. Ловцова, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии;
Т.О. Чуева, к.м.н. доцент кафедры общей и клинической фармакологии;
А.В. Дворников, к.б.н., зав. группой экспериментального моделирования ЦНИЛ

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Цель исследования — изучение особенностей влияния препарата «Железа сульфат+серин» на процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях различных органов экспериментальных животных.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 80 нелинейных крысах-самцах. Определяли показатели индуцированной биохемилюминесценции и содержание малонового диальдегида (МДА). Препарат «Железа сульфат+серин» (актиферрин) вводили в дозе 17,14 мг/кг в сутки (в пересчете на Fe^{2+}) в течение 30 сут.

Результаты. Актиферрин в тканях кишечника увеличивает общую антиоксидантную активность (АОА) (через 10 сут введения); уменьшает содержание МДА и скорость спада процесса свободно-радикального окисления (СРО) (через 30 сут). В тканях печени не оказывает существенного влияния на динамику всех изученных показателей в течение анализируемого периода. В тканях селезенки отмечена тенденция к снижению свободно-радикальной активности (СРА) (через 3 сут) и затем к ее увеличению (через 30 сут); повышение общей АОА (через 3 сут) и тенденция к ее увеличению (через 30 сут); увеличение скорости спада процесса СРО (через 30 сут); снижение содержания МДА (через 3 сут). В тканях головного мозга препарат увеличивает СРА при одновременном снижении общей АОА (через 3 и 10 сут введения); повышает скорость спада процесса СРО (через 10 сут); снижает содержание МДА (через 10 и 30 сут введения).

Заключение. К особенностям влияния препарата «Железа сульфат+серин» на процесс ПОЛ в тканях различных органов экспериментальных животных относятся: определенная органотропность, различный спектр, направленность и степень выраженности динамики показателей, стадийность изменений, проявление про- или антиоксидантной активности, а также ингибирующего действия на изучаемый процесс на разных этапах введения. В процессе терапии препаратами железа рекомендуется динамический контроль показателей ПОЛ.

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

English

Organotropic alterations of characteristics of the lipid peroxidation value in a divalent ferrum infusion in the experiment

L.V. Lovtsova, MD, Associate Professor, the General and Clinical Pharmacology Department;
T.O. Chueva, MD, Associate Professor, the General and Clinical Pharmacology Department;
A.V. Dvornickov, PhD, Head of the CSRL group of experimental modeling

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

The aim of the investigation is to study the peculiarities of the preparation "Ferrum sulfate+serine" influence on the lipid peroxidation process (LPP) in tissues of the experimental animals' different organs.

Materials and methods. An experiment is made on 80 nonlinear male-rats. The induced biochemiluminescence indices and a malone dialdehyde (MDA) content have been detected. A "Ferrum sulfate+serine" (actiferrin) preparation has been infused in a dose of 17.14 mg/kg a day (in Fe^{2+} equivalent) for 30 days.

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

Results. An actiferin in the intestine tissues increases a general antioxidant activity (GAA) (in 10 days of infusion); decreases an MDA content and a rate of the free-radical oxidation (FRO) process collapse (in 30 days). It doesn't substantially influence the dynamics of all the studied indices during the analyzed period in the liver tissues. A tendency to a free-radical activity (FRA) decrease (in 3 days) and its following increase (in 30 days); an increase of a GAA (in 3 days) and a tendency to its increase (in 30 days); an increase of an FRO process collapse rate (in 30 days); a decrease of an MDA content (in 3 days) are marked in the spleen tissues. It increases a FRA in the brain tissues with a simultaneous decrease of a GAA (in 3 and 10 days of infusion); increases an FRO process collapse rate (in 10 days); decreases a MDA content (in 10 and 30 days of infusion).

Conclusion. A certain organotropy, a different spectrum, direction and degree of the indices dynamics expression; stage alterations, a manifestation of a pro- and antioxidant activity and inhibiting influence on the studied process at different stages of infusion relate to peculiarities of the "Ferrum sulfate+serine" influence on the lipid peroxidation (LPP) process in the tissues of the experimental animals' different organs. A dynamic control of the LPP indices is recommended in a process of therapy with the ferrum preparations.

Key words: iron-deficient anemia, ferrum preparations, lipid peroxidation.

Железо включено во многие белки, имеющие важное значение для жизни растений и животных: гемопротеины (гемоглобин, миоглобин, цитохромы, цитохромксидаза, пероксидаза, миелопероксидаза, каталаза); железобластопротеины (цитохром-с-редуктаза, сукцинатдегидрогеназа, пролиноксидаза, НАДФ-дегидрогеназа, ацил-КоА-дегидрогеназа, ксантиноксидаза и др.); белки, содержащие железо различных молекулярных конфигураций (трансферрин, ферритин, гемосидерин, мобилферрин, лактоферрин и др.) [1]. Поэтому при железодефицитном состоянии и наиболее выраженной его клинической форме — железодефицитной анемии — отмечаются симптомы, связанные не только с недостатком гемоглобина, но и дефицитом железосодержащих ферментов [2, 3]. При этом развивается тканевая гипоксия, сопровождающаяся активацией свободно-радикального процесса на фоне снижения антиоксидантной защиты организма [4, 5].

Основной заместительной фармакотерапии при железодефицитной анемии являются препараты железа, развитие побочных реакций при применении которых в значительной степени обусловлено тем, что данный микроэлемент является металлом-переносчиком, катализатором образования свободных радикалов и активных форм кислорода [6].

Механизмы влияния лекарственных препаратов железа на процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) в различных органах остаются до настоящего времени практически не выясненными.

Цель исследования — изучение особенностей влияния препарата двухвалентного железа («Железа сульфат+серин») на процесс перекисного окисления липидов в тканях различных органов экспериментальных животных.

Материалы и методы. Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии с использованием экспериментально-лабораторной базы ЦНИЛ НижГМА.

Эксперименты проведены на 80 белых нелинейных крысах-самцах с исходной массой 70—75 г, у которых первоначально определяли гематологические показатели (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, содержание сывороточного железа) и создавали модель алиментарной железодефицитной анемии [7].

Все животные были разделены на две группы методом случайной выборки. Часть животных забивали методом декапитации (по 10 крыс на каждый из четырех этапов забоя в каждой группе) и определяли исходный уровень показателей ПОЛ в тканях различных органов (кишечника, печени, селезенки, головного мозга).

Животным опытной группы перорально через зонд вводили препарат двухвалентного железа — «Железа сульфат+серин» (актиферрин) — в эквипероральной дозе (17,14 мг/кг в сутки в пересчете на Fe^{2+}) в течение 30 сут; животным контрольной группы — перорально 0,5 мл воды дистиллированной.

Забой животных осуществляли также через 3, 10 и 30 сут от начала введения препарата железа. Объектом исследования являлись гомогенаты вышеуказанных органов экспериментальных животных.

Определение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и сывороточного железа проводили с помощью фотометрического метода.

Активность процесса ПОЛ изучали с помощью метода индуцированной биохемиллюминесценции (ИБХЛ) на биохемиллюминиметре БХЛ-06 [8]. Определяли максимальную интенсивность свечения (I_{max}), характеризующую потенциальную способность биологического объекта к свободно-радикальному окислению (СРО), или свободно-радикальную активность (СРА); светосумму (S) хемиллюминесценции за 30 с, обратно пропорциональную общей антиоксидантной активности (АОА), а также тангенс угла наклона кинетической кривой хемиллюминесценции ($tg\alpha_2$), характеризующий скорость спада процесса СРО.

Содержание малонового диальдегида (МДА) исследовали по реакции с тиобарбитуровой кислотой по методу J.B. Smith [9].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием лицензионного статистического пакета Stadia 7.0/prof и оценкой уровня значимости различий между двумя выборками с помощью параметрических и непараметрических критериев [10]. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — средняя арифметическая, m — стандартная ошибка средней арифметической.

Результаты. В процессе исследования установлено, что **в тканях кишечника** актиферрин вызывает из-

менения показателя I_{\max} , существенно не отличающиеся от таковых в группе контроля на всех исследованных этапах (табл. 1). При этом в тканях кишечника отмечается увеличение общей АОА через 10 сут введения препарата, о чем свидетельствует снижение показателя S , причем по сравнению как с исходной величиной (на 14,42%; $p < 0,05$), так и с группой контроля ($p < 0,05$).

Показатель $tg\alpha_2$ (соответственно скорость спада процесса СРО) под влиянием препарата снижается через 30 сут введения по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Кроме того, активферрин обуславливает снижение концентрации вторичного молекулярного продукта ПОЛ — МДА, а следовательно, уменьшение интенсивности процесса СРО в тканях кишечника, также через 30 сут введения, причем как по сравнению с исходной величиной (на 43,84%; $p < 0,001$), так и с группой контроля ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

Таким образом, механизм влияния активферрина на процесс СРО в тканях кишечника характеризуется изменением следующих исследованных показателей: увеличением общей АОА через 10 сут введения; снижением содержания МДА и скорости спада процесса СРО через 30 сут введения. Следовательно, изучаемый препарат железа в тканях кишечника через 10 сут введения проявляет АОА, в последующем (через 30 сут введения) оказывает ингибирующее действие на процесс ПОЛ, при этом спад процесса СРО протекает медленнее.

В тканях печени активферрин не оказывает существенного (по сравнению с группой контроля) влияния на динамику всех изученных показателей СРО в течение анализируемого периода (табл. 2).

В тканях селезенки на фоне изучаемого препарата двухвалентного железа через 3 и 30 сут отмечается более высокий показатель I_{\max} , чем в группе контроля ($p < 0,05$), несмотря на его незначительные изменения относительно исходного уровня как через 3, так и 30 сут введения (тенденции к снижению и увеличению соответственно) (табл. 3). Кроме того, при введении препарата в тканях селезенки через 3 сут регистрируется повышение общей АОА относительно исходного уровня (соответственно снижение показателя S на 20,62% ($p < 0,01$)), а через 30 сут — тенденция к ее увеличению, причем эта активность остается более низкой по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). При этом активферрин увеличивает показатель $tg\alpha_2$ (скорость спада процесса СРО) в тканях селезенки по сравнению как с исходным уровнем (на 81,48%; $p < 0,001$), так и с группой контроля ($p < 0,01$) через 30 сут введения (табл. 3). Содержание МДА в тканях

Таблица 1

Динамика показателей перекисного окисления липидов в тканях кишечника ($M \pm m$)

Показатель	Этап исследования, сутки	Группы животных	
		активферрин (n=40)	контрольная (n=40)
I_{\max} , мВ	Исходный уровень	2,69±0,26	2,69±0,26
	3-и	1,97±0,22*	1,66±0,34*
	10-е	2,42±0,23	2,17±0,32
	30-е	1,53±0,14*	1,74±0,48*
S , мВ	Исходный уровень	19,49±0,86	19,49±0,86
	3-и	15,51±0,90*	14,86±0,92*
	10-е	16,68±0,88**	18,42±1,00
	30-е	14,06±0,98*	15,66±2,40*
$tg\alpha_2$	Исходный уровень	1,42±0,17	1,42±0,17
	3-и	1,16±0,15	1,50±0,10
	10-е	1,46±0,08	1,46±0,09
	30-е	1,19±0,08*	1,52±0,16
МДА, нмоль/мл	Исходный уровень	2,76±0,13	2,76±0,13
	3-и	1,79±0,08*	1,80±0,13*
	10-е	1,69±0,16*	1,55±0,11*
	30-е	1,55±0,08**	1,77±0,08*

Примечания: * — статистическая значимость различий показателей по сравнению с исходным уровнем; * — по сравнению с группой контроля.

Таблица 2

Динамика показателей перекисного окисления липидов в тканях печени ($M \pm m$)

Показатель	Этап исследования, сутки	Группы животных	
		активферрин (n=40)	контрольная (n=40)
I_{\max} , мВ	Исходный уровень	3,88±0,18	3,88±0,18
	3-и	4,03±0,24	3,75±0,17
	10-е	3,82±0,25	3,22±0,23*
	30-е	3,02±0,53	3,23±0,38*
S , мВ	Исходный уровень	17,01±0,72	17,01±0,72
	3-и	18,53±1,45	15,54±1,27
	10-е	16,53±0,93	15,93±0,51
	30-е	14,81±0,90	19,02±3,33
$tg\alpha_2$	Исходный уровень	1,71±0,06	1,71±0,06
	3-и	2,12±0,15*	2,37±0,08*
	10-е	2,14±0,10*	1,94±0,10*
	30-е	2,11±0,16*	2,05±0,20*
МДА, нмоль/мл	Исходный уровень	2,15±0,07	2,15±0,07
	3-и	1,27±0,10*	1,45±0,07*
	10-е	1,19±0,11*	1,55±0,21*
	30-е	1,22±0,08*	1,04±0,07*

* — статистическая значимость различий показателей по сравнению с исходным уровнем.

селезенки под влиянием изучаемого препарата железа снижается через 3 сут введения, причем по сравнению как с исходной величиной (на 32,88%; $p < 0,001$), так и с группой контроля ($p < 0,001$).

Таблица 3

Динамика показателей перекисного окисления липидов в тканях селезенки (M±m)

Показатель	Этап исследования, сутки	Группы животных	
		актиферрин (n=40)	контрольная (n=40)
I _{max} , мВ	Исходный уровень	4,35±0,25	4,35±0,25
	3-и	3,79±0,21 ⁺	2,83±0,34 [*]
	10-е	3,73±0,28	3,55±0,21 [*]
	30-е	4,51±0,35 [*]	3,37±0,34 [*]
S, мВ	Исходный уровень	55,05±1,83	55,05±1,83
	3-и	43,70±2,05 ^{**}	37,63±2,17 [*]
	10-е	46,99±1,87 [*]	44,64±2,73 [*]
	30-е	54,67±1,41 ⁺	41,97±1,94 [*]
tgα ₂	Исходный уровень	1,08±0,07	1,08±0,07
	3-и	1,27±0,07 [*]	1,48±0,11 [*]
	10-е	1,63±0,08 [*]	1,50±0,06 [*]
	30-е	1,96±0,13 ^{**}	1,41±0,09 [*]
МДА, нмоль/мл	Исходный уровень	3,71±0,13	3,71±0,13
	3-и	2,49±0,09 ^{**}	3,24±0,09 [*]
	10-е	2,07±0,11 [*]	2,21±0,10 [*]
	30-е	2,48±0,11 [*]	2,35±0,20 [*]

Примечания: * — статистическая значимость различий показателей по сравнению с исходным уровнем; + — по сравнению с группой контроля.

Таблица 4

Динамика показателей перекисного окисления липидов в тканях головного мозга (M±m)

Показатель	Этап исследования, сутки	Группы животных	
		актиферрин (n=40)	контрольная (n=40)
I _{max} , мВ	Исходный уровень	3,54±0,28	3,54±0,28
	3-и	4,74±0,34 ^{**}	3,13±0,39
	10-е	4,12±0,20 ⁺	2,78±0,32 [*]
	30-е	4,50±0,29 [*]	3,81±0,37
S, мВ	Исходный уровень	25,66±0,88	25,66±0,88
	3-и	31,93±1,32 ^{**}	22,83±0,95 [*]
	10-е	28,41±0,98 ^{**}	25,39±1,75
	30-е	34,83±1,37 [*]	34,17±1,15 [*]
tgα ₂	Исходный уровень	1,51±0,06	1,51±0,06
	3-и	2,16±0,13 [*]	2,11±0,08 [*]
	10-е	2,11±0,12 ^{**}	1,78±0,06 [*]
	30-е	2,24±0,07 [*]	2,13±0,14 [*]
МДА, нмоль/мл	Исходный уровень	3,40±0,43	3,40±0,43
	3-и	1,94±0,16 [*]	2,51±0,28
	10-е	0,99±0,07 ^{**}	1,76±0,27 [*]
	30-е	0,84±0,11 ^{**}	1,95±0,34 [*]

Примечания: * — статистическая значимость различий показателей по сравнению с исходным уровнем; + — по сравнению с группой контроля.

Таким образом, механизм влияния препарата двухвалентного железа на процесс СРО в тканях селезенки

характеризуют: тенденции к уменьшению относительно исходного уровня СРА через 3 сут введения и, напротив, к ее увеличению через 30 сут введения. Одновременно через 3 сут отмечается повышение относительно исходного уровня общей АОА, а через 30 сут — тенденция к ее увеличению. Кроме того, через 3 сут наблюдается снижение содержания МДА, а через 30 сут введения увеличивается скорость спада процесса СРО. Следовательно, на ранних этапах введения (через 3 сут) актиферрин в тканях селезенки проявляет АОА и оказывает ингибирующее действие на процесс ПОЛ. Через 30 сут изучаемый препарат двухвалентного железа оказывает активирующее действие на процесс ПОЛ, увеличивая как потенциальную способность тканей селезенки к СРО, так и общую АОА, и спад процесса СРО.

В тканях головного мозга препарат железа через 3 сут введения увеличивает показатель I_{max} по сравнению с исходным уровнем (на 33,90%; p<0,05) и группой контроля (p<0,01), через 10 сут введения — только по сравнению с группой контроля (p<0,01) (табл. 4).

При этом через 3 и 10 сут под влиянием изучаемого препарата регистрируется повышение показателя S по сравнению с исходным уровнем (на 24,43%; p<0,01 и 10,72%; p<0,05 соответственно), а также по сравнению с группой контроля (p<0,001 и p<0,05 соответственно) (табл. 4).

Показатель tgα₂ (скорость спада процесса СРО) в тканях головного мозга актиферрин увеличивает через 10 сут введения, причем по сравнению не только с исходным уровнем (на 39,74%; p<0,001), но и с группой контроля (p<0,05). При этом через 10 и 30 сут введения отмечается снижение содержания МДА по сравнению как с исходным уровнем (на 70,88%; p<0,001 и 75,29%; p<0,001 соответственно), так и с группой контроля (p<0,01 на обоих указанных этапах).

Таким образом, в механизме влияния актиферрина на процесс ПОЛ в тканях головного мозга регистрируется увеличение СРА общей АОА при одновременном снижении через 3 и 10 сут введения. При этом через 10 сут повышается скорость спада процесса СРО и снижается содержание МДА, которое отмечается также и через 30 сут введения. Следовательно, препарат железа в тканях головного мозга оказывает прооксидантное действие через 3 и 10 сут введения, при этом на втором из указанных этапов спад процесса СРО протекает быстрее, а интенсивность процесса ПОЛ снижается. Через 30 сут также отмечается ингибирующее действие на процесс ПОЛ.

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют, что изменения процесса ПОЛ при применении препарата двухвалентного железа («Железа сульфат+серин») происходят не только в крови, как было показано рядом авторов [2, 11], но и в различных органах. При этом выявленные изменения характеризуются определенной органотропностью, что согласуется с данными литературы о возможной избирательности влияния препаратов различных фармакологических групп на процесс ПОЛ в определенных органах и системах [12]. Органотропность, по-видимому, связана с особенностями фармакокинетики изучаемого препарата железа, а также с тем, что каждая ткань обладает определенной буферной емкостью антиоксидантной защиты и прооксидантной системы. Последнее зависит от особенностей метаболических процессов и функциональной активности тканей, состояния антиоксидантной защиты межклеточной жидкости и самой клетки [13].

Кроме того, полученные данные свидетельствуют о различной степени выраженности влияния активферрина на процесс ПОЛ в изученных органах. Наиболее широкий спектр и наибольшая степень выраженности этих изменений отмечаются в тканях головного мозга, селезенки и кишечника. В наименьшей степени они выражены в печени. По-видимому, это связано с особенностями метаболизма железа [11, 14].

Стадийность изменения изученных показателей, в частности концентрации МДА, также согласуется с данными литературы [15].

Заключение. К особенностям влияния препарата двухвалентного железа («Железа сульфат+серин») на процесс ПОЛ в тканях различных органов экспериментальных животных относятся: определенная органотропность, различная направленность и степень выраженности динамики показателей, стадийность изменений, проявление про- или антиоксидантной активности, а также ингибирующего действия на изучаемый процесс на разных этапах введения.

Во всех исследованных биологических объектах прооксидантная активность препарата двухвалентного железа в последующем обуславливает снижение интенсивности процесса свободно-радикального окисления. Следовательно, при применении изучаемого препарата железа в эквитерапевтических дозах компенсаторные возможности организма экспериментальных животных в смоделированных условиях достаточны для поддержания баланса между про- и антиоксидантными системами. Однако с учетом того, что в реальной клинической практике препараты железа часто назначаются пациентам с длительно текущей железodefицитной анемией, а также с сопутствующими заболеваниями внутренних органов, сопровождающимися дополнительной активацией процесса свободно-радикального окисления, целесообразно в процессе терапии препаратами железа рекомендовать динамический контроль показателей ПОЛ.

Литература

1. Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Малова Н.Е. Выбор препарата железа для ферротерапии железodefицитной анемии у детей. Педиатрия и неонатология 2003; 2: 17—21.
2. Блошанский Ю.М., Geisser P., Хасабов Н.Н. Анемия беременных. Гинекология 2006; 8(2): 47—50.
3. Surico G., Muggeo P., Muggeo V. et al. Parenteral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in children. Ann Hematol 2002; 81: 154—157.
4. Бегова С.В., Османова З.М., Омаров Н.С. Процессы перекисного окисления липидов и система антиоксидантной защиты сыворотки крови у многорожавших женщин с гестозом в сочетании с железodefицитной анемией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2007; 6(3): 23—27.
5. Gibson G.E., Huang H.M. Mitochondrial enzymes and endoplasmic reticulum calcium stores as targets of oxidative stress in neurodegenerative diseases. J Bioenerg Biomembr 2004; 36: 335—394.
6. Mozuraityte R., Rustad T., Storro I. The role of iron in peroxidation of polyunsaturated fatty acids in liposomes. J Agric Food Chem 2008; 56(2): 537—543.
7. МУК 2.3.2.721-98. Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище. М; 1998; 30 с.
8. 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.
9. Smith J.B., Ingerman C.M., Silver M.I. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelets. J Lab Clin Med 1976; 88(4): 167—172.
10. Кулаичев А.П. Методы и средства комплексного анализа данных. М: ФОРУМ ИНФРА-М; 2006; 512 с.
11. Weinberg E.D. Iron out of balance: a risk factor for acute and chronic diseases. Hemoglobin 2008; 32(1—2): 117—122.
12. Валеева И.Х. Фармакологическая коррекция нарушений перекисного окисления липидов, вызываемых ксенобиотиками. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Казань; 2004.
13. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб: Медицинская пресса 2006; 400 с.
14. Stankiewicz J.M., Brass S.D. Role iron in neurotoxicity: a cause for concern in the elderly? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12(1): 22—29.
15. Засла Е.А. Свободнорадикальные процессы у больных железodefицитной анемией на фоне лечения препаратами железа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2006.