

© В.Г. Желобов, А.В. Туев, Л.А. Некрутенко, А.В. Агафонов

*ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России,*

г. Пермь, Россия

НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ АТЕРОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ АНЕМИЯМИ

Аннотация. Изучено влияние гемической гипоксии на параметры атерогенеза: липидный спектр, липидную перекисидацию, антиокислительную активность крови и вазодилатирующую функцию эндотелия при различных патогенетических вариантах анемии. Развитие анемии, независимо от ведущего механизма патогенеза и этиологии, сопровождается антиатерогенными изменениями липидного спектра – снижением концентрации триглицеридов, общего холестерина при нормальном уровне α – ХС, формированием прооксидантного стресса и дисфункции эндотелия. Показано, что метаболическая дезорганизация липидного обмена, а именно развитие оксидативного стресса в условиях снижения эндотелийзависимой вазодилатации, сопровождается появлением клинических признаков прогрессирования ИБС у 71 % больных тяжелой железodefицитной анемией и 22 % апластической анемией. При дефиците витамина В12 антиатерогенные изменения липидного спектра уравнивают имеющуюся эндотелиальную дисфункцию, что характеризуется отсутствием четкой связи между выраженностью анемии и прогрессированием ИБС.

Ключевые слова: анемия, липидный спектр, прооксидантный стресс, дисфункция эндотелия, ишемическая болезнь сердца.

© V.G. Zhelobov, A.V. Tuev, L.A. Nekrutenko, A.V. Agafonov

Perm State Medical University named after E.A. Wagner

Perm, Russia

SOME PARAMETERS OF ATHEROGENESIS IN PATIENTS WITH ANEMIA

Abstract. The investigation studies the influence of hemic hypoxia on the parameters of atherogenesis – lipid spectrum, lipid peroxidation, antioxidative activity of blood and endothelium vasodilatation function in various pathogenetic variants of anemia. The development of anemia, irrespectively of the conducting mechanism of pathogenesis and etiology, is accompanied by antiatherogenic changes of lipid spectrum, formation of prooxidation stress and endothelium dysfunction. It is shown that metabolic disorganization of lipid metabolism – the development of oxidative stress under the conditions of endothelium-dependent vasodilation decrease – is accompanied by the occurrence of clinical attributes of the development of ischemic heart disease in 71 % with severe iron deficiency anemia and 22 % with aplastic anemia. Under the conditions of vitamin B12 deficiency antiatherogenic changes of lipid spectrum balance the endothelial dysfunction which is characterized by the absence of marked connection between anemia and IHD progressing.

Keywords: anemia, lipid spectrum, prooxidant stress, endothelium dysfunction, ischemic heart disease.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности работоспособного населения в большинстве

стран Европы и Северной Америки. Основой этих заболеваний, в первую очередь, необходимо рассматривать атеросклероз. Клиническому развитию атеросклероза предшествует целый ряд причин: семейный анамнез, мужской пол, возраст, наличие атерогенной дислипидемии, сахарного диабета, артериальной гипертензии, курения, ожирения центрального типа, гиподинамии [9], эндотелиальной дисфункции [5], активация липидной пероксидации [2, 4].

Одновременно с этим следует отметить актуальность проблемы анемических состояний, так как гипоксия любого происхождения, в том числе гемическая, сопровождается снижением синтеза эндотелийрелаксирующего фактора, что рассматривается как один из важнейших механизмов развития атеросклеротического поражения сосудов [5].

Цель и задачи исследования: выделить атерогенные факторы, обусловленные анемическими состояниями.

Материалы и методы. Обследовано 75 больных анемиями в возрасте от 40 до 60 лет. В 35 случаях диагностирована железодефицитная анемия (ЖДА). У 22 больных верифицирована мегалобластная анемия, связанная с дефицитом витамина В12 (В12-ДА), у 18 пациентов диагностирована апластическая анемия (АА). Группу сравнения составили 25 практически здоровых добровольцев. Исследуемые контингенты сопоставимы по полу и возрасту.

Оценивались следующие параметры метаболического модуля: концентрация триглицеридов, холестерина и его фракций, индекс атерогенности, показатели свободно-радикального окисления липидов. Концентрацию общего холестерина (ХС, ммоль/л) определяли методом Илька. Содержание α -холестерина (α -ХС, ммоль/л) оценивали по методике, основанной на способности β -холестерина (β -ХС, ммоль/л) и пре- β -холестерина (пре- β -ХС, ммоль/л) осаждаться гепарином в присутствии ионов

марганца, оставляя в надосадочной жидкости α -ХС. Уровень триглицеридов (ТГ, ммоль/л) исследовали с помощью стандартного набора реактивов фирмы «Lachema» (Чехия). Концентрацию β -ХС, пре- β -ХС, а также индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формулам. Активность свободно-радикального окисления липидов оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и эритроцитарной массе, антиокислительный потенциал плазмы и эритроцитов (АОА) по торможению перекисного окисления липидов в модельной системе, в качестве которой использовали суспензию липопротеидов желтка куриных яиц.

Нарушение сосудодвигательной функции эндотелия (эндотелиальной дисфункции, ЭД) оценивали на ультразвуковом аппарате SONOS-4500 фирмы «Hewlett Packard» (США) линейным датчиком 5,5–7,5 МГц по методике Celermajer и соавт.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на IBM/PC/Pentium 4 с помощью пакета статистических программ «STATISTICA 6,0 for Windows». Оценка достоверности различий средних величин осуществлялась с помощью t- критерия Стьюдента. Для вычисления взаимосвязи между различными показателями была использована методика линейного корреляционного анализа с оценкой достоверности полученных коэффициентов корреляции.

Результаты и обсуждение. Концентрация ТГ в плазме крови больных ЖДА составила $1,06 \pm 0,16$ ммоль/л, что было достоверно ниже аналогичного показателя в группе сравнения (табл. 1). Подобные изменения имели место и со стороны других проатерогенных фракций липидов. Следует отметить, что концентрация α -ХС была выше, чем у здоровых. По мере нарастания тяжести анемии содержание α -ХС существенно снижалось. Итогом имеющейся дислипидемии явилось уменьшение ИА, который составил $2,03 \pm 0,42$ усл. ед. и был достоверно ниже этого показателя в группе сравнения.

Таблица 1

Некоторые показатели липидного обмена при анемиях ($M \pm 2m$)

Параметр, ед. изм.	Группа сравнения n = 25	ЖДА n = 35	В-12ДА n = 22	АА n = 18
ТГ, ммоль/л	1,67 ± 0,06	1,06±0,16 p = 0,0005	1,06 ± 0,18 p = 0,0007	1,33 ± 0,36 p > 0,05
ХС, ммоль/л	6,06 ± 0,36	4,68±0,46 p = 0,005	4,48 ± 0,36 p = 0,0007	4,06 ± 0,62 p = 0,006
α-ХС, ммоль/л	1,32 ± 0,16	1,59±0,10 p = 0,019	1,31 ± 0,16 p > 0,05	1,35 ± 0,21 p > 0,05
Пре-β-ХС, ммоль/л	1,12 ± 0,24	0,51±0,12 p = 0,0009	0,46 ± 0,08 p = 0,0006	0,72 ± 0,30 p = 0,029
β-ХС, ммоль/л	3,64 ± 0,38	2,56±0,54 p = 0,003	2,72 ± 0,40 p = 0,006	1,91 ± 0,46 p = 0,0005
ИА, усл.ед.	3,83 ± 0,30	2,03±0,42 p = 0,006	2,67 ± 0,46 p = 0,0028	1,98 ± 0,50 p = 0,0007
МДА пл., нмоль/мл	0,99 ± 0,06	1,02±0,04 p > 0,05	1,39 ± 0,26 p = 0,0041	1,24 ± 0,24 p = 0,0036
МДА эр., нмоль/мл	3,56 ± 0,18	3,36±0,12 p > 0,05	4,23 ± 0,28 p = 0,0007	3,06 ± 0,28 p > 0,05
АОА плазмы, %	55,52 ± 2,90	46,27±1,60 p = 0,006	43,31 ± 2,02 p = 0,0007	35,17 ± 4,72 p = 0,0005
АОА эрит., %	59,25 ± 2,62	23,52±1,28 p = 0,0004	27,21 ± 2,72 p = 0,0006	23,42 ± 4,75 p = 0,0005

Примечание: p – достоверность различий показателей больных анемиями с показателями группы здоровых лиц.

Аналогичные по «знаку» изменения со стороны показателей липидного спектра крови имели место при В12-ДА и АА. В группе больных с В12-ДА зарегистрированы достоверно более низкие по сравнению с контролем показатели ТГ, общего ХС, пре-β-ХС и β-ХС (табл. 1). Снижены концентрации проатерогенных фракций липидов при нормальном содержании антиатерогенного α-ХС, что определило величину результирующего показателя – ИА, который был достоверно ниже такого в группе сравнения. Показатели липидного спектра у больных АА характеризовались достоверным по сравнению с контролем снижением концентрации ХС и β-ХС при отсутствии существенных изменений в концентрации α-ХС.

Значимые изменения при анемиях наблюдаются в состоянии системы перекисное окисление липидов – антиокислительная активность (ПОЛ-АОА). Достоверно ниже по сравнению с показателями здоровых лиц в группе больных ЖДА была АОА плазмы и эритроцитов (табл. 1). У пациентов с мегалобластной анемией зафиксировано достоверное увеличение содержания МДА в плазме по сравнению с контролем ($p = 0,0041$). Одновременно с этим выявлено значительное снижение АОА как плазмы, так и эритроцитов. Концентрация МДА эритроцитов в условиях дизэритропоэза, характерного для апластических анемий, зафиксирована на цифрах, достоверно меньших, чем контрольные. Одновременно с активацией липидной пероксидации достоверно ниже, по сравнению с контролем, был антиокислительный потенциал, как плазмы, так и эритроцитов (табл. 1). Подобные изменения параметров ПОЛ-АОА можно рассматривать как развитие прооксидантного стресса, что вместе с гиполипидемией является маркером тяжелых метаболических расстройств [4, 6].

Одним из наиболее важных факторов, оказывающих влияние на показатели метаболического модуля, является степень тяжести анемии. Методом корреляционного анализа выявлена положительная связь количества эритроцитов и холестерина ($r = 0,54$, $p = 0,0035$), β -ХС ($r = 0,65$, $p = 0,0007$) и ИА ($r = 0,62$, $p = 0,0057$) при ЖДА. Позитивная корреляция также имеет место между количеством эритроцитов и концентрацией α -ХС ($r = 0,37$, $p = 0,046$). При В12-ДА взаимоотношения параметров метаболического модуля представлены положительной связью между степенью тяжести анемии и ХС ($r = 0,56$, $p = 0,007$), β -ХС ($r = 0,35$, $p = 0,048$) и ИА ($r = 0,53$, $p = 0,023$). У больных АА достоверных связей между тяжестью анемии и актуальными параметрами не обнаружено.

Одновременно с исследованием показателей метаболического модуля при анемиях проводилось исследование вазодилатирующей функции эндотелия.

Прирост диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемиию у больных железодефицитными анемиями составил $8,36 \pm 2,18$ %, тогда как у здоровых он был достоверно выше и равнялся $17,19 \pm 3,64$ % ($p = 0,006$). Увеличение просвета плечевой артерии в условиях реактивной гиперемии у пациентов В12-ДА составило $12,38 \pm 5,71$ %, что не отличалось от показателей группы сравнения. Однако следует отметить усугубление степени эндотелиальной дисфункции по мере нарастания тяжести анемии. Наиболее значимые нарушения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) выявлены при тяжелой степени витамин-В12-дефицитной анемии, что проявилось приростом диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемиию всего на $7,06 \pm 3,11$ % ($p = 0,008$ по сравнению с аналогичным показателем в группе здоровых). При анемии, обусловленной костномозговой недостаточностью, увеличение диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемиию составил $8,35 \pm 2,69$ %, что было достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,006$).

Математический анализ выявил позитивную связь между выраженностью эндотелиальной дисфункции и степенью тяжести анемии, а также между ЭД и концентрацией в крови ХС при ЖДА (табл. 2).

Таблица 2

Взаимоотношения ЭЗВД и лабораторных маркеров атерогенеза

Показатель	ЭЗВД		
	ЖДА	В12ДА	АА
Гемоглобин	$r = 0,84, p = 0,003$	$r = 0,65, p = 0,005$	$r = 0,81, p = 0,004$
Холестерин	$r = 0,63, p = 0,005$	$r = 0,63, p = 0,001$	$r = 0,67, p = 0,007$
МДА плазмы	$r = -0,68, p = 0,005$	$r = -0,68, p = 0,006$	$r = -0,55, p = 0,009$
АОА плазмы	$r = 0,81, p = 0,003$	$r = 0,81, p = 0,002$	$r = 0,83, p = 0,004$

Влияние параметров липидной пероксидации на функцию эндотелия при железодефицитных анемиях маркируется отрицательной связью между ЭЗВД и концентрацией МДА плазмы и эритроцитов, а также положительной корреляцией эндотелийрелаксирующей функции и АОА плазмы.

Обработка полученной информации позволяет констатировать наличие положительной достоверной связи эндотелиальной дисфункции с концентрацией гемоглобина, ХС при В12-ДА (табл. 2). Влияние свободно-радикального окисления липидов на функцию эндотелия у больных мегалобластными анемиями подтверждается также выявлением негативных взаимоотношений между ЭЗВД и концентрацией МДА плазмы и позитивной связи степени эндотелиальной дисфункции и антиокислительным потенциалом плазмы крови.

Выраженность ЭД при АА имеет положительную достоверную связь с уровнем гемоглобина, концентрацией ХС (табл. 2). Влияние дисбаланса системы ПОЛ-АОА на функцию эндотелия у пациентов апластической анемией подтверждается обнаружением отрицательных взаимоотношений между ЭЗВД и концентрацией МДА плазмы и положительной связью эндотелиальной дисфункции и антиокислительным потенциалом плазмы.

Таким образом, формирование атеросклероза обусловлено нарушениями со стороны нескольких механизмов, в том числе – метаболического модуля и эндотелиальной дисфункцией. Метаболический модуль включает в себя три компартамента – липидный спектр крови, свободно-радикальное окисление липидов и антиокислительный потенциал плазмы и эритроцитов. Основной составляющей эндотелиальной дисфункции является вазодилатирующая активность эндотелия.

Согласно данным отечественной и зарубежной литературы изменения липидного обмена присутствуют при всех патогенетических вариантах анемий. Они представлены на уровне костного мозга, сыворотки крови, эритроцитарной популяции и других форменных элементов крови, а также на уровне субклеточных структур [3].

Существует несколько причин, приводящих к нарушению в липидном спектре крови при анемиях. Одна из точек зрения на этот феномен сформулирована В.И. Феденковым в 1974 году. Автор предположил наличие

у эритроцитов так называемого «холестеринпонижающего эффекта», связанного с действием ферментативных систем стромы эритроцитов. Считается, что при анемиях образуются эритроциты с более активными ферментами, обеспечивающими «холестеринпонижающий феномен».

Сопоставление степени снижения ХС при постгеморрагической анемии и у доноров позволило предположить, что основным стимулом, ведущим к снижению концентрации ХС, является не столько кровопотеря *per se*, сколько развивающаяся вслед за ней анемизация и гипоксия [1].

Результаты проведенного исследования указывают на имеющиеся нарушения липидного гомеостаза крови при анемических состояниях. Независимо от патогенетического варианта заболевания, имеют место антиатерогенные изменения, проявляющиеся снижением концентрации основных проатерогенных фракций. Выявленные изменения зависят от степени тяжести анемии. Так, при ЖДА легкой и средней степени имеет место снижение концентрации в крови основных проатерогенных фракций липидов. При тяжелой железодефицитной анемии нарушения липидного спектра еще более значимы и проявляются уменьшением концентрации в крови как проатерогенных, так и антиатерогенных составляющих.

Особенностью липидного спектра при В12-ДА и АА, в отличие от железодефицитных анемий [8], следует считать отсутствие достоверного снижения концентрации антиатерогенной α -фракции холестерина по мере нарастания анемии.

Однако не следует забывать о том, что гипоксия лежит в основе активации липидной пероксидации [7]. Логическое построение событий в данном случае выглядит следующим образом: гипоксия – лактацидемия – повышенный распад адениловых мононуклеотидов – увеличение гипоксантина – увеличение продукции перекиси водорода и супероксидных радикалов. Кроме этого не исключается непосредственное влияние гемической гипоксии на АОА крови [3].

Изменения со стороны параметров свободно-радикального окисления липидов и антиокислительного потенциала крови в той или иной мере наблюдаются при всех патогенетических вариантах анемий, причем, независимо от причины и ведущего механизма патогенеза, эти сдвиги однонаправлены и заключаются в выраженном снижении АОА как плазмы, так и эритроцитов, что в конечном итоге можно расценивать как одно из проявлений прооксидантного стресса [4, 11, 12].

Прооксидантный стресс, в свою очередь, сопровождается увеличением продукции оксида азота эндотелиальным монослоем, диффундирующим из кислород-чувствительной в эритропоэтин-продуцирующую клетку почки с активацией процессов, приводящих к экспрессии эритропоэтиновой мРНК [12]. Одновременно с этим наблюдается снижение синтеза эндотелий-релаксирующего фактора или потеря его эффектов вследствие дисфункции эндотелия, что рассматривается как один из важнейших этапов развития атеросклеротического поражения сосудов [5].

При ЖДА легкой и средней степени тяжести антиатерогенные изменения компартаментов метаболического модуля в некоторой степени уравнивают негативное влияние эндотелиальной дисфункции на процессы атерогенеза. При нарастании тяжести анемии равновесие нарушается за счет прогрессирования ЭД, а также за счет углубления метаболической дезорганизации. Клинически это проявляется возникновением или прогрессированием ИБС, что, по нашим данным, и отмечалось у 71,4 % больных тяжелой ЖДА.

При мегалобластных анемиях имеющиеся антиатерогенные изменения липидного спектра в значительной степени уравнивают отрицательное воздействие эндотелиальной дисфункции на процессы атерогенеза. Клинически это проявляется отсутствием четкой связи между прогрессированием ИБС и степенью тяжести анемического процесса. Можно

предполагать, что в данной ситуации решающее значение имеют дополнительные факторы риска у больных анемиями.

При апластической анемии антиатерогенные изменение липидного спектра крови, обусловленные гемической гипоксией и уменьшением количества липидсинтезирующих нейтрофилов [10], в некоторой степени уравнивает отрицательное влияние дисбаланса в системе ПОЛ-АОА на процессы атерогенеза. Однако при нарастании тяжести анемии равновесие нарушается за счет прогрессирования ЭД, что в конечном итоге может сопровождаться появлением эпизодов стенокардии, что и имело место у 4 больных (22,2 %).

Выводы. Формирование анемии, независимо от ведущего механизма патогенеза и причины, сопровождается развитием метаболической дезинтеграции, проявляющейся антиатерогенными изменениями липидного спектра крови и снижением антиокислительного потенциала, причем наибольший вклад в формирование процесса вносят степень тяжести анемии, а значит выраженность гемической гипоксии.

Гемическая гипоксия и метаболическая дезорганизация «включают» цепную реакцию, приводящую к системному поражению эндотелия с нарушением его вазодилатирующей функции, при этом степень эндотелиальной дисфункции зависит от тяжести анемии.

Нарастание степени тяжести анемии сопровождается углублением метаболической дезорганизации, снижением концентрации α -ХС, что в условиях существенного нарушения ЭЗВД может сопровождаться появлением клинических признаков ИБС или ее прогрессированием при ЖДА и АА. У больных В12-ДА решающее значение для прогрессирования ИБС имеют дополнительные факторы риска.

Список литературы:

1. *Бобылев Ю.М.* Состояние липидного спектра сыворотки крови и мембран эритроцитов у регулярных доноров и больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Свердловск. – 1989. – 20 с.
2. *Воскресенский О.Н.* Свободно-радикальное окисление, антиоксиданты и атеросклероз / О.Н. Воскресенский // Кардиология. – 1981. – № 6. – С. 118–123.
3. *Головин А.А., Конвай В.Д.* Роль перекисного окисления липидов в патогенезе железодефицитных анемий // Терапевтический архив. – 1991. – № 2. – С. 85–87.
4. *Ершов В.И.* Клиника железодефицитной анемии и ишемической болезни сердца и патогенетическое значение свободно-радикальных процессов при них: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1995. – 36 с.
5. *Иванова О.В., Соболева Г.Н., Ю.А. Карпов Ю.А.* Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов // Терапевтический архив. – 1997. – № 6. – С. 75–78.
6. *Коган А.Х., Ершов В.И., Алекперова Г.Р.* Состояние свободнорадикальных процессов при железодефицитных анемиях // Терапевтический архив. – 1991. – № 7. – С. 85–87.
7. *Литвицкий П.Ф., Дворецкий А.И., Заспа Е.А., Болевич С.Б.* Свободно-радикальные процессы у больных железодефицитными анемиями // Клиническая патофизиология. – 2006. – № 1. – С. 10–14.
8. *Молчанова Е.В.* Липидный спектр сыворотки крови и состояние липидной пероксидации, их роль в атерогенезе у больных анемиями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь. – 1998. – 24 с.
9. *Оганов Р.Г.* Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Российский национальный конгресс кардиологов 24–26 сентября 2014, Казань. – URL: http://scardio.ru/news/novosti_obschestva/plenarnoe_zasedanie__faktery_riska_i_profilaktika_serdechnososudistyh_zabolevaniy/ (дата обращения 20.10.2014).
10. *Фишер Дж.* Эритропоэтин: механизмы гипоксической регуляции // Гематология и трансфузиология. – 1997. – № 1. – С. 19–22.
11. *Crawford D.W., Morel D., Chisolm G.M.* Monocytes and neutrophils oxidize low density lipoprotein making it cytotoxic // J. Leuk. Biol. – 1985. – Vol. 38. – P. 341–348.
12. *Kanzhi L., Edwar C.T., Grant P.N.* Oxidative status of lipoproteins in coronary disease patients // Amer. Heart J. – 1992. – Vol. 123, № 2. – P. 285–290.

References

1. *Bobylev Yu.M.* Sostoyanie lipidnogo spektra syvorotki krovi i membran eritrotsitov u regulyarnykh donorov i bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa:

Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Condition of blood serum lipid spectrum and erythrocyte membranes in regular donors and patients with ischemic heart disease: summary ... cand. med. science thesis]. Sverdlovsk, 1989. 20 p. (in Russian).

2. Voskresenskiy O.N.. Svobodno-radikal'noe okislenie, antioksidanty i ateroskleroz [Free-radical oxidating, antioxidants and atherosclerosis]. *Kardiologiya*, 1981, no. 6, pp. 118–123 (in Russian).

3. Golovin A.A., Konvay V.D. Rol' perekisnogo okisleniya lipidov v patogeneze zhelezodefitsitnykh anemiy [Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of iron deficiency anemia]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 1991, no. 2, pp. 85–87 (in Russian).

4. Ershov V.I. Klinika zhelezodefitsitnoy anemii i ishemicheskoy bolezni serdtsa i patogeneticheskoe znachenie svobodno-radikal'nykh protsessov pri nikh. Avtoref dis ... d-ra med. nauk [Clinical picture of iron deficiency anemia and ischemic heart disease and pathogenetic value of free radical processes: summary ... Doc. Med. Science thesis]. Moscow, 1995. 36 p. (in Russian).

5. Ivanova O.V., Soboleva G.N, Yu.A. Karpov Yu.A. Endotelial'naya disfunktsiya – vazhnyy etap razvitiya ateroskleroticheskogo porazheniya sosudov [Endothelial dysfunction – important stage of the development of atherosclerotic damage of vessels]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 1997, no. 6, pp. 75–78 (in Russian).

6. Kogan A.Kh, Ershov V.I., Alekperova G.R. Sostoyanie svobodnoradikal'nykh protsessov pri zhelezodefitsitnykh anemiyakh [Condition of free radical processes in iron deficiency anemia]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 1991, no. 7, pp. 85–87 (in Russian).

7. Litvitskiy P.F. Dvoretzkiy A.I, Zaspas E.A, Bolevich S.B. Svobodno-radikal'nye protsessy u bol'nykh zhelezodefitsitnymi anemiyami [Free radical processes in patients with iron deficiency anemia]. *Klinicheskaya patofiziologiya*, 2006, no. 1, pp. 10–14 (in Russian).

8. Molchanova E.V. Lipidnyy spektr syvorotki krovi i sostoyanie lipidnoy peroksidatsii, ikh rol' v aterogeneze u bol'nykh anemiyami: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Lipid spectrum of blood serum and condition of lipid peroxidation, their role in the atherogenesis of patients with anemia: summary ... cand. med. science thesis]. Perm, 1998. 24 p. (in Russian).

9. Oganov R.G. Faktory riska i profilaktika serdechno-sosudistyyh zabolevaniy [Risk factors and prevention of cardiovascular disease]. *Rossiyskiy nacional'nyy kongress kardiologov 24–26 sentjabrja 2014, Kazan'*. Available at: http://scardio.ru/news/novosti_obschestva/plenarnoe_zasedanie__faktory_riska_i_profilaktika_serdechnososudistyyh_zabolevaniy/ (in Russian).

10. Fisher Dzh. Eritropoetin: mekhanizmy gipoksicheskoy regulyatsii [Erythropoietin: mechanism of hypoxic regulation]. *Gematologiya i transfuziologiya*, 1997, no. 1, pp. 19–22 (in Russian).

11. Crawford D.W., Morel D., Chisolm G.M. Monocytes and neutrophils oxidize low density lipoprotein making it cytotoxic. *J. Leuk. Biol*, 1985, vol. 38, pp. 341–348.

12. Kanzhi L., Edwar C.T., Grant P.N. Oxidative status of lipoproteins in coronary disease patients. *Amer. Heart J*, 1992, vol. 123, no. 2, pp. 285–290.

Желобов Владимир Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (тел.: 8 (342) 217-09-05, e-mail: ZhelobovVG@psma.ru).

Туев Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (тел.: 8 (342) 239-31-88, e-mail: rector@psma.ru).

Некрутенко Людмила Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (тел.: 8 (342) 239-30-88, e-mail: rector@psma.ru).

Агафонов Александр Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (тел.: 8 (342) 239-30-88, e-mail: rector@psma.ru).

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26.

Zhelobov Vladimir Gennadyevich – Doctor of Medical Science, professor of the department of hospital therapy, Perm State Medical University named after E.A. Wagner (tel. 217-09-05, e-mail: ZhelobovVG@psma.ru).

Tuev Aleksandr Vasilyevich – Doctor of Medical Science, professor, RF Honored Scientist, head of the department of hospital therapy, Perm State Medical University named after E.A. Wagner (tel. 8 (342) 239-31-88, e-mail: rector@psma.ru).

Nekrutenko Lyudmila Aleksandrovna - Doctor of Medical Science, professor of the department of hospital therapy, Perm State Medical University named after E.A. Wagner (tel. 8 (342) 239-30-88, e-mail: rector@psma.ru).

Agafonov Aleksandr Valeryevich – Doctor of Medical Science, professor of the department of hospital therapy, Perm State Medical University named after E.A. Wagner (tel. 8 (342) 239-30-88, e-mail: rector@psma.ru).

Perm State Medical University named after E.A. Wagner, 26, Petropavlovskaya street, Perm, 614990, Russia.