

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ ПРИ СОЧЕТАНИИ РАЗНЫХ ФОРМ АНЕМИИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

З.Б. Хаятова, О.Г. Пекарев, Д.Д. Цырендоржиев

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития (г. Новосибирск)*

В статье представлены результаты исследования про- и противовоспалительных цитокинов при сочетании разных форм анемии и воспалительных заболеваний внутренних половых органов у женщин репродуктивного возраста. Показано, что у женщин репродуктивного возраста активный воспалительный процесс внутренних половых органов характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α с компенсаторным увеличением содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4. Установлено, что по мере повышения степени тяжести железодефицитной анемии снижается содержание про- и противовоспалительных цитокинов, что может быть неблагоприятным прогностическим критерием течения анемии.

Ключевые слова: анемия, воспаление, цитокины

Хаятова Зульфия Базарбековна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития, e-mail: hajtova@mail.ru

Пекарев Олег Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития, рабочий телефон: 267-94-11, 226-16-66

Цырендоржиев Дондок Дамдинович — доктор медицинских наук, профессор НИИ клинической иммунологии СО РАМН, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития, рабочий телефон: 8 (383) 225-39-78

Введение. В последние годы во всех странах мира отмечается рост заболеваемости анемией и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов (ВЗПО) у женщин репродуктивного возраста [1, 2, 3, 5]. Высокая частота анемического синдрома при ВЗПО женщин и их неуклонный рост является основанием к углубленному изучению особенностей их развития, поскольку многие вопросы патогенеза этих процессов особенно при их сочетании до сих пор остаются слабо изученными. В частности, известно, что не только при воспалении, но и при анемии происходят значительные изменения цитокинового статуса, которые могут негативно влиять на течение, эффективность лечения и прогноз заболевания [5].

Исследованию различных цитокинов, структуры рецепторов цитокинов, механизмов их активации и передачи сигналов при нормальном гемопоэзе и при анемиях посвящен целый ряд научных работ [6–9]. В этих исследованиях была показана ключевая роль цитокинов в патогенезе анемии и воспаления, но сведений об особенностях изменений этих медиаторов при сочетании данных заболеваний в научной литературе отсутствует.

В связи с этим настоящее исследование проведено с целью сравнительного изучения баланса про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови женщин при сочетании разных форм анемии и ВЗПО для установления критериев диагностики и прогноза болезни.

Материал и методы. Всего было обследовано 290 женщин, среди них 168 пациенток с ВЗПО и разными формами анемии, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в гинекологических отделениях МБУЗ «Городская клиническая больница № 25» и МБУЗ «Городская клиническая больница № 2» города Новосибирска.

В зависимости от форм анемии и их сочетаний с ВЗПО пациентки были разделены на 5 групп:

I группа — 25 женщин с ВЗПО;

II группа — 54 женщины с истинной железодефицитной анемией (ЖДА). Среди женщин данной группы у 23-х пациенток была диагностирована ЖДА I ст. тяжести, у 19 — II ст. тяжести и у 12 — III ст. тяжести;

III группа — 68 женщин с ЖДА в сочетании с ВЗПО, из них с ЖДА легкой степени 43 женщины, средней степени — 22, тяжелой — 3;

IV группа — 65 женщин с анемией перераспределения железа (АПЖ) и ВЗПО. Среди женщин данной группы у 46-ти пациенток была диагностирована анемия I ст. тяжести, у 13-ти — II ст. тяжести, а у 4-х — III ст. тяжести;

V группа — 53 женщины с эритропоэтиндефицитной анемией (ЭДА), ЖДА и ВЗПО. Среди женщин данной группы у 35-ти пациенток была диагностирована анемия I ст. тяжести, у 13 — II ст. тяжести, у 5 — III ст. тяжести.

Для сравнительного анализа параметров исследования в *контрольную группу* были включены 25 женщин-доноров, признанных практически здоровыми.

Возраст женщин во всех группах наблюдения колебался от 18 до 42 лет, их средний возраст составил $29,3 \pm 1,4$ года.

Для дифференциальной диагностики разных форм анемии предварительно были проведены клинические и лабораторные исследования, включая оценку кинетики железа, содержания сывороточного железа, общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки, уровня трансферриновых рецепторов и эритропоэтина.

У 222-х пациенток содержание про- и противовоспалительных цитокинов интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов ProCon («Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Все измерения проводили с помощью автоматического вертикального фотометра «Multiscan MCC 340» при длине волны 450 нм. Количественное содержание цитокинов выражали в пкг/мл.

У всех пациенток было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях и согласие этического комитета на проведение исследования.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью лицензированных пакетов прикладных программ «Statistica 6.0» и «Microsoft Excel 7.0». Вычисляли среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m); различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты определения про- (ИЛ-1 β и ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов в сыворотке крови больных разных групп представлены в табл. 1. У женщин с ВЗВПО (I группа) уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови был соответственно в 4,1 и в 3,8 раза выше, чем у лиц контрольной группы. У пациенток с истинной ЖДА (II) содержание этих цитокинов также превышали контрольные значения. У женщин III группы (ЖДА + ВЗВПО) уровень провоспалительных цитокинов был достоверно ниже, чем у женщин I группы (ВЗВПО) без анемии. У женщин IV группы был выявлен наибольший уровень содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. В то же время у женщин с ЭДА + ЖДА + ВЗВПО (V) содержание провоспалительных цитокинов было значимо ниже, чем у лиц контрольной группы и пациенток с АПЖ + ВЗВПО (IV) (табл. 1).

Таблица 1

**Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови
обследованных женщин ($M \pm m$)**

Группы обследо- ванных женщин	Цитокины, пкг/мл		
	ИЛ-1 β	ФНО- α	ИЛ-4
I. ВЗВПО (25)	184,0 $\pm$ 7,05 $p_{I-VI} < 0,001$	175,7 $\pm$ 6,50 $p_{I-VI} < 0,001$	63,7 $\pm$ 2,02 $p_{I-VI} < 0,05$
II. ЖДА (54)	65,2 $\pm$ 1,34 $p_{II-VI} < 0,01$	59,0 $\pm$ 3,60 $p_{II-VI} < 0,05$	55,7 $\pm$ 2,30 $p_{II-VI} < 0,05$
III. ЖДА + ВЗВПО (43)	145,8 $\pm$ 5,90 $p_{III-I} < 0,01$ $p_{III-VI} < 0,001$	132,0 $\pm$ 4,98 $p_{III-I} < 0,01$ $p_{III-VI} < 0,001$	73,8 $\pm$ 1,71 $p_{III-I} < 0,01$ $p_{III-VI} < 0,001$
IV. АПЖ+ВЗВПО (53)	151,0 $\pm$ 7,10 $p_{IV-I} < 0,05$ $p_{IV-V} < 0,01$ $p_{IV-VI} < 0,001$	149,2 $\pm$ 5,20 $p_{IV-I} < 0,01$ $p_{IV-V} < 0,01$ $p_{IV-VI} < 0,001$	78,7 $\pm$ 3,30 $p_{IV-I} < 0,01$ $p_{IV-V} < 0,01$ $p_{IV-VI} < 0,001$
V ЭДА+ЖДА+ВЗВПО (47)	106,9 $\pm$ 3,22 $p_{V-I} < 0,001$ $p_{V-II} < 0,001$ $p_{V-III} < 0,01$ $p_{V-VI} < 0,01$	85,0 $\pm$ 2,57 $p_{V-I} < 0,001$ $p_{V-II} < 0,01$ $p_{V-III} < 0,01$ $p_{V-VI} < 0,01$	54,2 $\pm$ 0,47 $p_{V-I} < 0,01$ $p_{V-III} < 0,01$ $p_{V-VI} < 0,01$
VI. Здоровые (кон- троль) (18)	44,6 $\pm$ 1,34	46,3 $\pm$ 1,54	47,3 $\pm$ 1,54

Примечание: в скобке — количество обследованных лиц в группе

Во всех группах больных, судя по результатам определения противовоспалительного цитокина ИЛ-4, наблюдается статистически значимый, вероятно, компенсаторный рост уровня данного цитокина в сыворотке крови. Наиболее высокий уровень ИЛ-4 определялся у женщин с ЭДА + ЖДА + ВЗВПО (V) (табл. 1).

Результаты определения про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у женщин разных групп в зависимости от степени тяжести анемии представлены в табл. 2. Во всех группах больных по мере повышения степени тяжести анемии уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови обследованных женщин закономерно снижаются. Наиболее значимое снижение содержания провоспалительных цитокинов было выявлено при всех степенях тяжести у женщин с истинной ЖДА. В этой группе пациенток уровень ИЛ-1 β превышал контрольное значение, а ФНО- α у женщин с III степенью тяжести ЖДА, напротив, был достоверно ниже, чем в контрольной группе. При сочетании ВЗВПО и ЖДА (III) при всех ее степенях тяжести содержание ИЛ-1 β и ФНО- α было выше контрольных цифр, но значительно уступали уровню соответствующих цитокинов в сыворотке пациенток с ВЗВПО не страдающих анемией (I). Практически подобная картина была выявлена у пациенток IV группы (АПЖ + ВЗВПО), особенно при III степени тяжести. Такая же закономерность снижения уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови наблюдается у женщин V группы (табл. 2).

Таблица 2

**Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови при
разных степенях тяжести
анемии у обследованных женщин (M $\pm$ m)**

Группы обследо- ванных лиц	№	Степень тяжести анемии	Цитокины, пкг/мл		
			ИЛ-1 β	ФНО- α	ИЛ-4
I. ВЗВПО (25)	1	–	184,0 $\pm$ 7,05 $p_{1-14} < 0,001$	175,7 $\pm$ 6,50 $p_{1-14} < 0,001$	63,7 $\pm$ 2,02 $p_{1-14} < 0,05$
II. ЖДА (54)	2	I (23)	71,75 $\pm$ 1,53 $p_{2-14} < 0,01$	80,20 $\pm$ 5,77 $p_{2-14} < 0,01$	51,56 $\pm$ 3,96
	3	II (19)	62,3 $\pm$ 2,24 $p_{3-14} < 0,01$	46,97 $\pm$ 1,68	68,3 $\pm$ 2,05 $p_{3-14} < 0,01$
	4	III (12)	57,2 $\pm$ 1,64 $p_{4-14} < 0,05$	37,39 $\pm$ 1,28 $p_{4-14} < 0,05$	43,5 $\pm$ 2,13
III. ЖДА+ВЗВПО (43)	5	I (22)	152,2 $\pm$ 6,59 $p_{5-1} < 0,01$ $p_{5-14} < 0,001$	126,74 $\pm$ 5,76 $p_{5-1} < 0,01$ $p_{5-14} < 0,001$	63,2 $\pm$ 0,64 $p_{5-14} < 0,01$
	6	II (18)	156,1 $\pm$ 7,44 $p_{6-1} < 0,05$ $p_{6-14} < 0,001$	148,21 $\pm$ 7,47 $p_{6-1} < 0,05$ $p_{6-14} < 0,001$	85,3 $\pm$ 0,83 $p_{6-1} < 0,05$ $p_{6-14} < 0,001$
	7	III (3)	65,9 $\pm$ 2,01 $p_{7-1} < 0,001$ $p_{7-14} < 0,01$	87,0 $\pm$ 5,28 $p_{7-1} < 0,001$ $p_{7-14} < 0,01$	77,5 $\pm$ 2,76 $p_{7-1} < 0,05$ $p_{7-14} < 0,01$
IV. АПЖ+ВЗВПО (53)	8	I (36)	182,9 $\pm$ 6,18 $p_{8-5} < 0,05$ $p_{8-11} < 0,01$ $p_{8-14} < 0,001$	168,83 $\pm$ 5,97 $p_{8-5} < 0,01$ $p_{8-11} < 0,001$ $p_{8-14} < 0,001$	75,4 $\pm$ 3,09 $p_{8-5} < 0,05$ $p_{8-11} < 0,01$ $p_{8-14} < 0,01$
	9	II (13)	121,7 $\pm$ 7,19 $p_{9-1} < 0,01$ $p_{9-6} < 0,05$ $p_{9-12} < 0,01$ $p_{9-14} < 0,001$	117,08 $\pm$ 6,88 $p_{9-1} < 0,001$ $p_{9-6} < 0,05$ $p_{9-12} < 0,01$ $p_{9-14} < 0,001$	71,3 $\pm$ 6,54 $p_{9-6} < 0,05$ $p_{9-9} < 0,01$ $p_{9-14} < 0,01$
	10	III (4)	82,5 $\pm$ 7,09 $p_{10-1} < 0,001$ $p_{10-14} < 0,01$	133,13 $\pm$ 3,18 $p_{10-1} < 0,01$ $p_{10-13} < 0,01$ $p_{10-14} < 0,001$	105,5 $\pm$ 9,48 $p_{10-1} < 0,001$ $p_{10-13} < 0,01$ $p_{10-14} < 0,001$
V. ЭДА+ЖДА+ВЗВПО (47)	11	I (29)	112,2 $\pm$ 3,95 $p_{11-1} < 0,01$ $p_{11-5} < 0,01$ $p_{11-14} < 0,001$	86,7 $\pm$ 3,21 $p_{11-1} < 0,001$ $p_{11-5} < 0,01$ $p_{11-14} < 0,01$	52,4 $\pm$ 0,39 $p_{11-1} < 0,05$ $p_{11-5} < 0,01$ $p_{11-14} < 0,05$
	12	II (13)	99,6 $\pm$ 5,88 $p_{12-1} < 0,001$ $p_{12-6} < 0,01$ $p_{12-14} < 0,01$	85,3 $\pm$ 5,16 $p_{12-1} < 0,001$ $p_{12-6} < 0,01$ $p_{12-14} < 0,05$	56,8 $\pm$ 0,65 $p_{12-1} < 0,01$ $p_{12-6} < 0,01$ $p_{12-14} < 0,05$
	13	III (5)	88,0 $\pm$ 7,73 $p_{13-1} < 0,001$ $p_{13-7} < 0,01$ $p_{13-14} < 0,01$	72,8 $\pm$ 6,99 $p_{13-1} < 0,001$ $p_{13-14} < 0,05$	59,6 $\pm$ 1,15 $p_{13-7} < 0,01$ $p_{13-14} < 0,05$
VI. Здоровые (кон- троль) (18)	14	–	44,6 $\pm$ 1,34	46,3 $\pm$ 1,54	47,3 $\pm$ 1,54

Примечание: в скобке — количество обследованных лиц в группе

Таким образом, у пациенток с ВЗВПО уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови был выше, чем у здоровых и у женщин других сравниваемых групп. Повышение содержания провоспалительных цитокинов при воспалении является закономерным явлением, поскольку они являются ключевыми медиаторами, участвующими в реализации всех патогенетических звеньев воспалительного процесса [4]. Результаты исследования показали, что в сыворотке крови больных с истинной ЖДА по мере повышения степени тяжести анемии было выявлено снижение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , что подтверждает имеющиеся

в литературе данные [10]. Снижение в крови ИЛ-1 у пациентов ЖДА считается неблагоприятным фактом, поскольку провоспалительные цитокины индуцируют пролиферацию клеток-предшественниц эритропоэза, способствуют экспрессии рецепторов на клетках стромы костного мозга для других цитокинов, а ИЛ-2 является фактором роста Т-клеток, его дефицит приводит к повышению риска инфекционных заболеваний. Кроме того, нами было показано, что при сочетании разных форм анемии с ВЗВПО уровень провоспалительных цитокинов также по мере повышения ее степени тяжести был ниже, чем у пациенток с ВЗВПО без анемии. При этом стоит отметить, что у пациенток с ЭДА + ЖДА + ВЗВПО в отличие от женщин групп ЖДА и АПЖ с ВЗВПО, снижение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α было менее выраженным. В то же время в сыворотке крови больных всех групп было выявлено увеличение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что, вероятно, является компенсаторным ответом на рост уровня провоспалительных цитокинов. Однако у пациенток с истинной ЖДА III степени тяжести уровень ИЛ-4 был ниже, чем при I и II степенях тяжести анемии, что может быть свидетельством «срыва» компенсаторных механизмов.

Анализ клинического течения заболевания выявил, что у женщин I группы воспалительный процесс протекал остро и имел гнойный характер. Подобный характер течения воспаления был также у женщин группы АПЖ + ВЗВПО. В то же время у пациенток с ЖДА + ВЗВПО (III группа) воспалительный процесс характеризовался как вялотекущий и/или подострый. У пациенток V группы (ЭДА + ЖДА + ВЗВПО) воспалительный процесс преимущественно протекал скрытно, и воспаление у них можно было оценивать как вялотекущее. Сопоставление результатов оценки про- и противовоспалительных цитокинов с данными клинического исследования позволяет заключить, что цитокины определяют характер течения воспалительного процесса у женщин этих групп. В то же время, нельзя исключить роль этиологического фактора и многих других медиаторов, определяющих развитие анемии и воспаления особенно при их сочетании.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. У женщин репродуктивного возраста активный воспалительный процесс внутренних половых органов характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α с компенсаторным увеличением содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4.

2. По мере повышения степени тяжести ЖДА выявлено закономерное снижение содержания про- и противовоспалительных цитокинов, что может быть неблагоприятным прогностическим критерием течения анемии.

3. При сочетании разных форм анемии и ВЗВПО уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 были ниже, чем у пациенток I группы (ВЗВПО), что, вероятно, отражает и/или определяет характер клинического течения этих патологических состояний.

Список литературы

1. Белошевский В. А. Диагностика и лечение железодефицита у больных с хроническими заболеваниями / В. А. Белошевский, Л. Г. Гребенникова, В. И. Бакалов // Научно-мед. вестн. Центрального Черноземья. — 2002. — № 10. — С. 17–24.

2. Казюкова Т. В. Определение трансфериновых рецепторов в плазме крови — новый метод оценки эффективности ферротерапии у девочек-подростков с ювенильными маточными кровотечениями / Т. В. Казюкова [и др.] // Гинекология. — 2002. — Т. 4 (6). — С. 261–266.
3. Левина А. А. Клинические, биохимические и социальные аспекты железодефицитной анемии / А. А. Левина, Н. В. Цветаева, Т. И. Колошейнова // Гематология и трансфузиология. — 2001. — Т. 46, № 3. — С. 51–55.
4. Маянский Д. Н. Лекции по клинической патологии : руководство для врачей / Д. Н. Маянский. — 2-е изд. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 464 с.
5. Румянцев А. Г. Эритропоэтин : диагностика, профилактика и лечение анемий / А. Г. Румянцев, Е. Ф. Моршакова, А. Д. Павлов. — М. : Медицина, 2003. — 448 с.
6. Сафуанова Г. Ш. Комплексная оценка состояния иммунной системы и ряда цитокинов у больных железодефицитной анемией / Г. Ш. Сафуанова, В. И. Никуличева, А. Б. Бакиров // Клин. лаб. диагностика. — 2004. — № 1. — С. 24–35.
7. Силивончик Н. Н. Железодефицитная анемия в терапевтической практике / Н. Н. Силивончик // Мед. новости. — 2006. — № 9. — С. 32–39.
8. Симбирцев А. С. Клиническое применение препаратов цитокинов / А. С. Симбирцев // Иммунология. — 2004. — № 4. — С. 247–251.
9. Хышиктуев Б. С. Некоторые итоги изучения обмена и пероксидации липидов : фундаментальные и прикладные аспекты / Б. С. Хышиктуев // Забайкальский мед. вестн. — 2004. — № 4. — С. 19–24.
10. Horl W. H. Iron therapy for renal anemia : how much needed, how much harmful? / W. H. Horl // *Pediatr Nephrol.* — 2007. — Vol. 22 (4). — P. 480–489.

PROGNOSTIC VALUE OF CYTOKINES IN COMBINATION OF DIFFERENT FORMS OF ANEMIA AND INFLAMMATORY DISEASES OF INTERNAL GENITALIA OF WOMEN REPRODUCTIVE AGE

Z.B. Khayatova, O.G. Pekarev, D.D. Tsyrendorzhiev

SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (c. Novosibirsk)

The article presents the results of a study of pro-and anti-chi-Tokin with a combination of different forms of anemia and inflammatory diseases of internal genital organs of women of reproductive age. The sample is of 290 women who were divided into five groups according to the forms of anemia and in combination with inflammatory diseases of internal genital organs. The study shows that women of reproductive age active inflammation of internal genital organs is characterized by increased levels of proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α with a compensatory increase in the content of anti-inflammatory cytokine IL-4. Also it was found that the weighting of the severity of iron deficiency anemia showed a regular decrease in the content of pro-and anti-inflammatory cytokines, which may be adverse predictor of flow-deficiency

anemia. When such-Britain and various forms of anemia inflammatory diseases of internal genital organs levels of proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α and anti-inflammatory cytokine IL-4 were lower than in patients with inflammatory diseases of internal genital organs that is likely to reflect and / or determine the nature of the clinical course of the pathological states.

Keywords: anemia, inflammation, cytokines

About authors:

Hayatova Zulfiya Bazarbekovna – candidate of medical sciences, assistant professor of obstetrics and gynecology department of medical faculty SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», AN e-mail: hajtova@mail.ru

Pekarev Oleg Grigorevich – doctor of medical sciences, professor, obstetrics and gynecology chair head SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», Office number: 267-94-11, 226-16-66

Tsyrendorzhiev Dondok Damdinovich – doctor of medical sciences, professor of scientific research institute of clinical immunology of the Russian Academy of Medical Science, professor of pathophysiology and clinical pathophysiology chair SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», an office number: 8(383) 225-39-78

List of the Literature:

1. Beloshevsky V. A. Diagnostics and hypoferric treatment at patients with chronic diseases / V. A. Beloshevsky, L. G. Grebennikova, V. I. Bakalov // Scientifically-medical bulletin. The central Chernozemny region. – 2002. – № 10. – P. 17–24.
2. Kazyukova T. V. Definition transferring receptors in a blood plasma – a new method of an estimation of efficiency ferrotherapy at girls-teenagers with juvenile uterine bleedings / T. V. Kazyukova [etc.] // Gynecology. – 2002. – V. 4 (6). – P. 261–266.
3. Levina A. A. Clinical, biochemical and social aspects of hypoferric anemia / A. A. Levina, N. V. Tsvetaeva, T. I. Koloshejnova // Hematology and transfusiology. – 2001. – P. 46, № 3. – P. 51–55.
4. Majansky D. N. Lectures on a clinical pathology: a management for doctors / D. N. Majansky. – 2 edition. – M: GEOTAR-MEDIA, 2007. – 464 P.
5. Rummyantsev A. G. Erythropoietin: diagnostics, preventive maintenance and treatment of anemias / A. G. Rummyantsev, E. F. Morshakova, A. D. Pavlov. – M: Medicine, 2003. – 448 P.
6. Safuanova G. Sh. A complex estimation of a condition of immune system and of some cytokines at patients with hypoferric anemia / G. Sh. Safuanova, V. I. Nikulicheva, A. B. Bakirov // Clin. lab. Diagnostics. – 2004. – № 1. – V. 24–35.
7. Silivonchik N. N. Hypoferric anemia in therapeutic practice / N. N. Silivonchik // Medical news. – 2006. – № 9. – P. 32–39.
8. Simbirtsev N. N. Clinical application of cytokines preparations / N. N. Simbirtsev // Immunology. – 2004. – № 4. – P. 247–251.
9. Hyshiktuev B. S. Some results of studying of an exchange and lipids peroxidation: fundamental and applied aspects / B. S. Hyshiktuev // Zabaykalsky Medical bulletin. – 2004. – № 4. – P. 19–24.
10. Horl W. H. Iron therapy for renal anemia : how much needed, how much harmful? / W. H. Horl // Pediatr Nephrol. – 2007. – Vol. 22 (4). – P. 480–489.